



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À
SAÚDE

ROBERTA CARDOSO DE SIQUEIRA

**Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Hidradenite
Supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril
de 2019 a outubro de 2021**

RECIFE - PE

2022

ROBERTA CARDOSO DE SIQUEIRA

**Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Hidradenite
Supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril
de 2019 a outubro de 2021**

Defesa de dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde. Área de concentração: Biologia aplicada à saúde

Orientador: Lucas André Cavalcanti Brandão

Co-orientadora: Maria de Fátima de Medeiros Brito

RECIFE-PE

2022

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Siqueira, Roberta Cardoso de
Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Hidradenite Supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021 / Roberta Cardoso de Siqueira. - 2022.

90 f. : il.

Orientador: Lucas André Cavalcanti Brandão.

Coorientadora: Maria de Fátima de Medeiros Brito.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde, Recife, 2022.

Inclui referências, anexos e apêndices.

1. Dermatopatias. 2. Genética. 3. Hereditariedade. I. Brandão, Lucas André Cavalcanti (orientador). II. Brito, Maria de Fátima de Medeiros (coorientadora). III. Título.

616.5

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2022-086

ROBERTA CARDOSO DE SIQUEIRA

**Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com Hidradenite Supurativa
atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de
2021**

Defesa de dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia aplicada à saúde

Aprovado em: 28/04/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lucas André Cavalcanti Brandão (Orientador)
Departamento de Patologia - Centro de Ciências Médicas
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Sérgio Crovella (Examinador interno)
Departamento de genética - Centro de Ciências Médicas
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Cláudia Elise Ferraz Silva (Examinador externo)
Departamento de Medicina Tropical - Centro de Ciências Médicas
Universidade Federal de Pernambuco

A todos os pacientes que sofrem com hidradenite supurativa, em especial, aos participantes deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Aos amores da minha vida: meu marido Fábio, pela presença incansável ao meu lado, compreensão e apoio incondicional durante todo processo, sem o qual seria impossível a realização desta conquista, e meus filhos Felipe e Bruna, por me inspirarem todos os dias a seguir buscando os meus sonhos;

Aos meus pais, Tibério e Alba, por me oferecerem amor, apoio e incentivo e pelas oportunidades que possibilitaram a base da minha formação;

Aos meus segundos pais: meu sogro, Otelo, pelos sábios ensinamentos e pela presença constante na minha vida, e minha sogra Zélia, pela generosidade sem limites;

Ao meu orientador Lucas, pela disponibilidade, parceria e por todos os ensinamentos;

A minha co-orientadora e chefe, Fatinha, por todo apoio, confiança e incentivo. Sem você, eu não teria sequer iniciado essa caminhada;

A toda equipe de dermatologistas do HC-UFPE, Claudinha, Fabi, Fatinha, Iana, Jeje, Dr. Josemir, Luís, Dr. Luiz, Marcinha, Mat, Perlinha, Raíssa, Virgínia e Vanessa, pela confiança, torcida e enorme apoio. Não tenho palavras. É uma honra fazer parte deste time. Amo vocês;

Às residentes do 3º ano de dermatologia da UFPE no ano de 2020, Aline Aguiar, Bárbara Martins e Nathalia Carvalho e no ano de 2021, Cris Confessor, Emmanuelle Brandão e Fernanda Romão por terem abraçado a causa da hidradenite;

A Fernando Roland, Daniela Takano e Bruno Batista pelas parcerias;

A todos os colaboradores do ambulatório de dermatologia do HC-UFPE, especialmente a seu Antônio, Ivanildo, Lúcia, Misael, Raiana e Sineide e a toda equipe de enfermagem;

À Ana Sofia, Lili, Neyla e Nathália pela colaboração em alguns momentos no ambulatório e, em atendimentos domiciliares em locais de difícil acesso;

A Ronald e a todos que compõe a PatGen da UFPE pela parceria;

À Fábio Costa, por sempre estar disponível em me ajudar em todas as questões administrativas do curso;

A todos os colegas da PPG-BAS pelas trocas de conhecimentos;

A todos os professores do Lika, pelas aulas inesquecíveis, cujos ensinamentos levarei comigo;

Ao Lika, por ter se tornado mais uma de minhas casas, e que esse vínculo seja para sempre;

A todos os pacientes que consentiram em participar deste estudo;

A todos que contribuíram direta e indiretamente para a conclusão deste trabalho.

“Não se preocupe em entender. Viver ultrapassa todo entendimento. Renda-se como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei.”

Clarice Lispector

RESUMO

A Hidradenite Supurativa é uma doença crônica do folículo piloso, recorrente e debilitante, caracterizada por lesões inflamatórias dolorosas e profundas em áreas corporais onde há glândulas apócrinas. A patogenia ainda é mal compreendida e até um terço dos casos tem história familiar. Apresenta difícil manejo e o tratamento precoce pode prevenir a progressão para estágios mais graves da condição. Há poucos dados sobre a hidradenite supurativa no Brasil e não há publicações sobre a doença em Pernambuco. O objetivo principal deste estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com hidradenite supurativa, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Em adição, o estudo visa estabelecer a ocorrência familiar/hereditária da doença. Observou-se um predomínio da enfermidade no sexo feminino (61,1%) e maior incidência entre a segunda e a quarta décadas de vida (85,56%). A mediana de tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico foi de 4 anos (Q1 2; Q3 10). As principais comorbidades foram obesidade e sobrepeso (85,9%), ansiedade (42,7%), síndrome metabólica (35,1%) e hipertensão (30%). Não houve relação entre o perfil clínico-epidemiológico com a gravidade da doença. A maioria dos pacientes foi classificada, pelo escore de Hurley, em estágio II (47,8%) e estágio III (44,4%). O comprometimento na qualidade de vida foi moderado a extremamente grande em quase 80% dos casos e se correlacionou positivamente com a gravidade da doença. História familiar foi referida por 15,9% dos participantes, dos quais, um foi selecionado, juntamente com alguns de seus familiares, para a investigação de fatores genéticos associados a hereditariedade. Constatou-se, nesta família, o padrão de herança autossômico dominante e a associação com a doença de Dowling Degos. Além disso, foi identificada uma nova mutação no gene que codifica a proteína nicastrina. Os achados reforçam a importância da qualificação de profissionais de saúde da atenção básica para a identificação e tratamento adequado da doença, precocemente, e do estabelecimento de uma equipe multidisciplinar na assistência aos pacientes em Pernambuco. A identificação de nova mutação num caso hereditário pode colaborar com estudos futuros sobre a patogenia da hidradenite supurativa e da associação hidradenite supurativa e doença de Dowling Degos.

Palavras-chave: Hidradenite supurativa; Acne inversa; Comorbidades; Qualidade de vida; História familiar; Genética.

ABSTRACT

Clinical profile of patients with Hidradenitis Suppurativa assisted at the Hospital das Clínicas of UFPE, from April 2019 to October 2021

Hidradenitis suppurativa is a chronic disease of the hair follicle, recurrent and debilitating, characterized by painful and deep inflammatory lesions in apocrine gland-bearing skin areas. The pathogenesis is still poorly understood and up to a third of cases have family history. It is difficult to manage, and early treatment can prevent progression to more severe stages of the condition. There are few data on hidradenitis suppurativa in Brazil and there are no publications on the disease in Pernambuco. The main objective of this study is to describe the clinical and epidemiological profile of patients with hidradenitis suppurativa assisted at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco. In addition, the study aims to establish the family/hereditary occurrence of the disease. There was a predominance of the disease in females (61.1%) and a higher incidence between the second and fourth decades of life (85.56%). The median time between the onset of symptoms and diagnosis was 4 years (Q1 2; Q3 10). The main comorbidities were obesity and overweight (85.9%), anxiety (42.7%), metabolic syndrome (35.1%) and hypertension (30%). There was no relationship between the clinical and epidemiological profile and the severity of the disease. Most patients were classified by Hurley's score as stage II (47.8%) and stage III (44.4%). The impairment in quality of life was moderate to extremely large in almost 80% of cases and was positively correlated with the severity of the disease. Family history was reported by 15.9% of the participants, of whom one was selected, along with some of your family members, for the investigation of genetic factors associated with heredity. In this family, the pattern of autosomal dominant inheritance and the association with Dowling Degos disease were found. In addition, a new mutation has been identified in the gene encoding the nicastrin protein. The findings reinforce the importance of qualifying primary care health professionals for early identification and appropriate treatment of the disease, and the establishment of a multidisciplinary team in the care of patients in Pernambuco. The identification of a new mutation in a hereditary case may contribute to future studies on the pathogenesis of hidradenitis suppurativa and the association hidradenitis suppurativa and Dowling Degos disease.

Keywords: Hidradenitis suppurativa; Acne inversa; Comorbidities; Quality of life; Family history; Genetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Fatores predisponentes da hidradenite supurativa.....	18
Figura 2 - Sequência de eventos da patogênese tecidual e de células da hidradenite supurativa	19
Figura 3 - Representação esquemática das vias inflamatórias da hidradenite supurativa.....	21
Figura 4 - Implicações do complexo γ -secretase	23
Figura 5 - Lesões típicas da hidradenite supurativa	29
Figura 6 - Topografia típica da hidradenite supurativa	30
Figura 7 - Escore de Hurley	31
Figura 8 - Representação dos estágios de Hurley	31
Figura 9 - Sistema Internacional de classificação de Severidade da hidradenite supurativa (IHS4).....	32
Figura 10 - Recomendação para tratamento da hidradenite supurativa pelo Consenso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Dermatologia - 2019	41
Figura 11 - Fluxograma para o tratamento da hidradenite supurativa pelo Ministério da Saúde brasileiro - 2019	42
Figura 12 - Heredograma da família com hidradenite supurativa hereditária, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	68
Figura 13 - Lesões cutâneas do indivíduo II-1, do estudo intitulado do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	69
Figura 14 - Lesões cutâneas do indivíduo II-2, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	70
Figura 15 - Lesões cutâneas do indivíduo III-2, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	71
Figura 16 - Lesões cutâneas e histologia do indivíduo III-4, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	72

Figura 17 - Lesões cutâneas do indivíduo III-5, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	73
--	----

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição, pelo escore de Hurley, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	58
Gráfico 2 - Distribuição, pela Classificação IHS4, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	58
Gráfico 3 - Impacto na qualidade de vida, pelo DLQI, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	65
Gráfico 4 - VAS, por faixa de pontuação, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021	66

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas da hidradenite supurativa, distribuídas por sexo, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021 54
- Tabela 2 - Relação da gravidade da hidradenite supurativa pelo escore Hurley com os achados clínicos e epidemiológicos, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021 59
- Tabela 3 - Tratamentos previamente utilizados, distribuídos pelo escore de Hurley, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021 62
- Tabela 4 - Percentual de acometimento das regiões corporais, distribuído pelo sexo, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021 64
- Tabela 5 - Relação da gravidade da hidradenite supurativa pelo escores de Hurley e pela classificação IHS4, com o impacto na qualidade de vida pelo DLQI e com a dor pelo VAS, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021 67
- Tabela 6 - Características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos afetados na casuística familiar com hidradenite supurativa hereditária, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021 74

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AMP	Peptídeo antimicrobiano
BATMAN	<i>Biomolecular Analyses for Tailored Medicine in Acne iNversa</i>
CEC	Carcinoma espinocelular
DAMPs	Padrões moleculares associados a danos
DC	Célula dendríticas
DDD	Doença de Dowling-Degos
DLQI	índice de qualidade de vida em dermatologia
DM	Diabetes mellitus
EHSF	<i>European Hidradenitis Suppurativa Foundation</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
hfSCs	Células-tronco foliculares capilares
HiSCR	<i>Hidradenitis Suppurativa Score</i>
HS	Hidradenite supurativa
IFN	Interferon
IFN- γ	Interferon gama
IGPM	Massa gelatinosa proliferativa invasiva
IGRA	<i>Interferon gamma release assays</i>
IHS4	Sistema Internacional de Pontuação de Severidade da HS
IL	Interleucina
IL-1 β	Interleucina-1beta
KIDS	Síndrome queratite - ictiose - surdez
LCA	Análise de classe latente
LTB4	Leucotrieno eicosanóide pró-inflamatório B4
MMPs	Metaloproteinases de matriz
nAChRs	Receptores acetilcolina nicotínicos
NCSTN	Proteína nicastrina
<i>NCSTN</i>	Gene que codifica a Nicastrina
NETs	Armadilhas extracelulares de neutrófilos
NLRP3	<i>NOD-like receptor protein 3</i>
NYHA	New York Heart Association

OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PAPASH	Associação de artrite piogênica, acne, pioderma gangrenoso e HS
PsPASH	Associação de artrite psoriática, pioderma gangrenoso, acne e HS
PASH	Associação de pioderma gangrenoso, acne e HS
PASS	Associação de pioderma gangrenoso, acne e espondiloartrite
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PG	Pioderma gangrenoso
PSEN1	Presenilina 1
<i>PSEN1</i>	Gene codificador da Presenilina 1
PSENEN	Intensificador de presenilina 2
<i>PSENEN</i>	Gene codificador do intensificador de presenilina 2
QV	Qualidade de vida
SAPHO	Associação de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SD	Síndrome de Down
SM	Síndrome metabólica
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
STEEP	Excisão poupadora de pele com peeling eletrocirúrgico
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TGF	Fator de crescimento transformador
TLR	<i>Toll-like</i> receptor
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
US	Ultrassom
VAS	Escala visual analógica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	PATOGÊNESE DA HS	18
2.1.1	Fatores imunológicos	20
2.1.2	Fatores genéticos	22
2.1.3	Fatores hormonais	24
2.1.4	Fatores relacionados a estilo de vida	25
2.2	QUALIDADE DE VIDA E DOR NA HS	26
2.3	FENÓTIPOS	27
2.4	FORMAS SINDRÔMICAS.....	28
2.5	DIAGNÓSTICO	29
2.6	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	30
2.7	ESTADIAMENTO	30
2.7.1	Escore de Hurley	31
2.7.2	Sistema Internacional de classificação de Severidade da HS (IHS4)	32
2.7.3	Outras ferramentas de estadiamento	32
2.7.4	O papel da ultrassonografia	33
2.8	PRINCIPAIS COMORBIDADES E COMPLICAÇÕES.....	33
2.9	TRATAMENTO	34
2.9.1	Aspectos gerais	34
2.9.2	Medicamentos	36
2.9.2.1	Tópicos.....	36
2.9.2.2	Antibióticos sistêmicos	36
2.9.2.3	Corticóides sistêmicos.....	37
2.9.2.4	Tratamento hormonal.....	37
2.9.2.5	Retinóides sistêmicos.....	38
2.9.2.6	Imunobiológicos.....	38
2.9.3	Cirurgia	39
2.9.4	Outras opções	40
2.9.5	Diretrizes brasileiras	40
3	OBJETIVOS	43
3.1	GERAL	43

3.2	ESPECÍFICOS.....	43
4	MÉTODOS	44
4.1	DESENHO DO ESTUDO	44
4.2	AMOSTRAGEM.....	44
4.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	44
4.4	PADRONIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS	45
4.5	ENTREVISTA E AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	45
4.5.1	Questionário	45
4.5.2	Exame físico.....	45
4.5.3	Instrumentos de avaliação.....	46
4.5.4	Outros critérios utilizados	46
4.6	ANÁLISE GENÉTICA DA FAMÍLIA	47
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1	CASUÍSTICA GERAL.....	49
5.1.1	Achados clínicos e epidemiológicos	49
5.1.2	Gravidade da HS e a relação com os achados clínicos e epidemiológicos.....	57
5.1.3	Gravidade da doença e a relação com o impacto na qualidade de vida e com a intensidade da dor.....	65
5.2	CASUÍSTICA FAMILIAR: RELATO DE HS HEREDITÁRIA.....	67
5.2.1	Heredograma.....	67
5.2.2	Estudo genético.....	74
6	CONCLUSÕES	76
7	RECOMENDAÇÕES	77
	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	87
	ANEXO A - INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI).....	88
	ANEXO B - INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA DOR - ESCALA VISUAL ANALÓGICA (VAS).....	89
	ANEXO C - POSTER APRESENTADO NA 11TH CONFERENCE OF THE EUROPEAN HIDRADENITIS SUPPURATIVA FOUNDATION - 2022	90

1 INTRODUÇÃO

A Hidradenite Supurativa (HS), também chamada acne inversa, é uma doença crônica, cutânea, do folículo piloso, inflamatória, recorrente e debilitante. Geralmente tem início após a puberdade, com lesões inflamatórias dolorosas e profundas em áreas corporais onde há glândulas sudoríparas apócrinas. (INGRAM, 2020) (ZOUBOULIS et al., 2015b).

Há escassos dados relativos à prevalência de HS. Os estudos publicados relatam uma variação de 0,00033% a 4% entre diferentes populações ou amostras clínicas usando sistemas heterogêneos de diagnóstico e rastreamento (BETTOLI et al., 2019) (VINDING et al., 2014) (VAZQUEZ et al., 2013). Há poucos estudos de prevalência representativos na maioria dos países asiáticos e africanos. São mais encontrados relatos da América do Norte e das regiões central e ocidental da Europa (JFRI et al., 2021).

No Brasil, a prevalência é de 0,41%, sem diferenças entre as regiões brasileiras, segundo estudo realizado através de entrevistas usando uma seleção aleatória de números de telefone residenciais, em municípios com mais de 300.000 habitantes (IANHEZ; SCHMITT; MIOT, 2018).

A variação considerável dos achados de prevalência pode ser devida a fatores como diversidade de metodologias utilizadas, diferentes procedimentos de seleção, distintos critérios diagnósticos e variações na distribuição de sexo e idade das amostras (BETTOLI et al., 2019) (VINDING et al., 2014) (VAZQUEZ et al., 2013). Uma revisão sistemática recente estimou, através do estudo de múltiplas bases de dados de diferentes países, como Dinamarca, Austrália, Estados Unidos, Irlanda, Suécia, Alemanha e França, a prevalência geral de HS de 0,40% (JFRI et al., 2021).

A HS acomete mais pessoas do sexo feminino na Europa Ocidental e América, numa proporção aproximada de 2-3:1 (VAZQUEZ et al., 2013) (VINDING et al., 2014) (ANDRADE et al., 2017) (IANHEZ; SCHMITT; MIOT, 2018) (BETTOLI et al., 2019) (INGRAM, 2020). Nas nações orientais como Cingapura, Coreia do Sul, Malásia, Japão, Turquia, Malta e Tunísia, a prevalência é maior nos indivíduos do sexo masculino (YANG et al., 2018) (ZOUBOULIS et al., 2020). Especula-se que a diferença se deva a discrepâncias de mutações no gene da γ -secretase entre asiáticos e europeus. Porém, a frequência de tabagismo nas mulheres dos países asiáticos é menor que nos homens, o que pode constituir fator de confusão e explicar esta diferença (HAPPLE, 2019) (ZOUBOULIS et al., 2020).

As manifestações clínicas da HS, usualmente, iniciam-se entre a segunda e a quarta décadas de vida (SAUNTE et al., 2015) (VAZQUEZ et al., 2013) (BETTOLI et al., 2019)

(NGUYEN et al., 2021). Raramente aparecem antes da puberdade ou após a menopausa. No entanto, a doença pode, eventualmente, persistir após a menopausa (ZOUBOULIS et al., 2015b) (CLARK et al., 2017).

Até 35% dos casos de HS apresentam história familiar positiva e o padrão de hereditariedade parece ser autossômico dominante com penetrância incompleta (GRATTON et al., 2020) (VON DER WERTH; WILLIAMS; RAEBURN, 2000) (FITZSIMMONS; FITZSIMMONS; GILBERT, 1984).

O grande sofrimento que a doença inflige aos pacientes e a seus familiares, a dificuldade do manejo da doença e a falta de dados sobre a condição em Pernambuco, torna necessária a realização de estudos clínicos e epidemiológicos sobre a enfermidade na região.

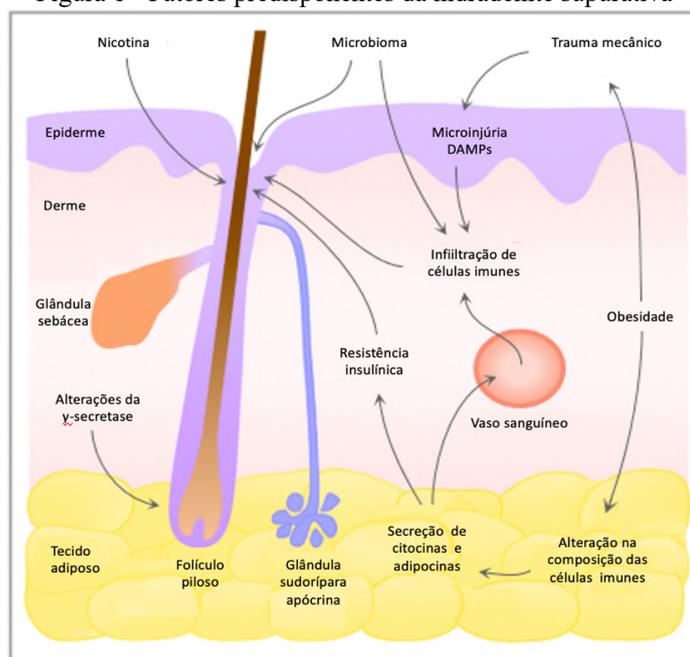
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Patogênese da HS

A patogênese da HS é complexa e não amplamente compreendida. Embora várias vias inflamatórias sejam altamente ativas na HS, o conhecimento sobre quais fatores podem estar conduzindo a patogênese precisam ser mais bem conhecidos (ZOUBOULIS et al., 2020).

Os mecanismos patogênicos da HS se concentram em torno das unidades pilossebáceas nas áreas intertriginosas do corpo. Essas áreas possuem temperatura mais alta, maior umidade e presença de microrganismos anaeróbios. O atrito da pele nas áreas de dobras corporais pode induzir microlesões cutâneas, que provocam liberação de padrões moleculares associados ao dano celular (DAMPs) e a entrada de componentes do microbioma da pele, ambos favorecendo a inflamação local (Figura 1) (WOLK; JOIN-LAMBERT; SABAT, 2020).

Figura 1 - Fatores predisponentes da hidradenite supurativa



Fonte: Adaptado de Wolk, Join-Jambert e Sabat (2020, p1001) DAMPs: do inglês *damage-associated molecular pattern* (Padrão molecular associado ao dano, tradução literal da autora).

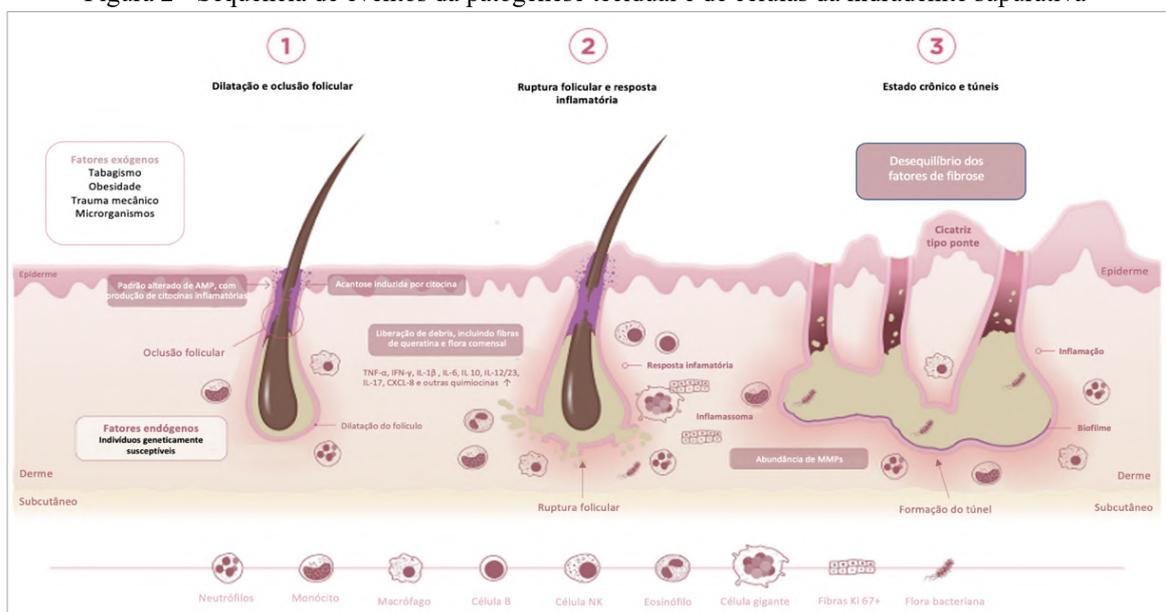
A obesidade agrava o atrito em áreas de dobras e favorece a anaerobiose. Também produz inflamação subclínica no tecido adiposo, com secreção de adipocinas e citocinas inflamatórias, que induzem à ativação endotelial. A resistência insulínica e a nicotina interferem no crescimento dos queratinócitos, favorecendo a oclusão folicular. A nicotina pode, ainda, favorecer a disbiose (WOLK; JOIN-LAMBERT; SABAT, 2020). Possivelmente, mutações no

complexo γ -secretase também tem participação na oclusão do folículo (Figura 1) (ZOUBOULIS et al., 2020).

Os eventos histológicos primários da HS são hiperqueratose infundibular do folículo piloso terminal, hiperplasia do epitélio folicular e perifoliculite que, em conjunto, antecipam a oclusão e a ruptura do folículo piloso (ZOUBOULIS et al., 2020).

Os queratinócitos do folículo piloso em pele lesional possuem um padrão alterado de peptídeo antimicrobiano (AMP), a exemplo da HBD2, psoriasina e catelicidina, que são altamente expressos em lesões persistentes de HS. Além disso, produzem citocinas pró-inflamatórias. A perifoliculite tem predomínio de células T no início da patogênese da HS e colabora para a desintegração folicular. A ruptura do folículo provoca a liberação do seu conteúdo, como pelo, fibras de queratina e flora comensal para a derme circundante. O processo é acompanhado por um infiltrado celular de monócitos, neutrófilos, células gigantes multinucleadas, células B, células plasmáticas, células T e células *natural killer* (NK), com formação de nódulo eritematoso ou abscesso flutuante. A abundância de metaloproteinases de matriz (MMPs) pode aumentar ainda mais a fragilidade da membrana basal que envolve a unidade do folículo piloso, favorecendo a ruptura precoce das unidades foliculares e o posterior afrouxamento das junções célula-célula epidérmica durante a formação do túnel, também conhecido como trato sinusal ou fístula. (Figura 2) (SCALA et al., 2021) (WOLK; JOIN-LAMBERT; SABAT, 2020) (VOSSEN; VAN DER ZEE; PRENS, 2018) (INGRAM, 2020) (ZOUBOULIS et al., 2020).

Figura 2 - Sequência de eventos da patogênese tecidual e de células da hidradenite supurativa



Fonte: Adaptado de Vossen, Van der Zee e Prens (2018, p7)

A participação de fibras epiteliais Ki67 +, da MMP1, MMP2 e MMP8 e o aumento da atividade do fator de crescimento transformador (TGF- β 1-2-3) foi citada como fundamental na formação do túnel, mostrado na Figura 2 (DEL DUCA et al., 2020) (ZOUBOULIS et al., 2020).

Acredita-se que a resposta inflamatória excessiva observada na HS seja desencadeada por uma combinação de fatores imunológicos, genéticos, hormonais e de estilo de vida, como obesidade e tabagismo (ZOUBOULIS et al., 2020). Esses aspectos serão abordados mais detalhadamente a seguir.

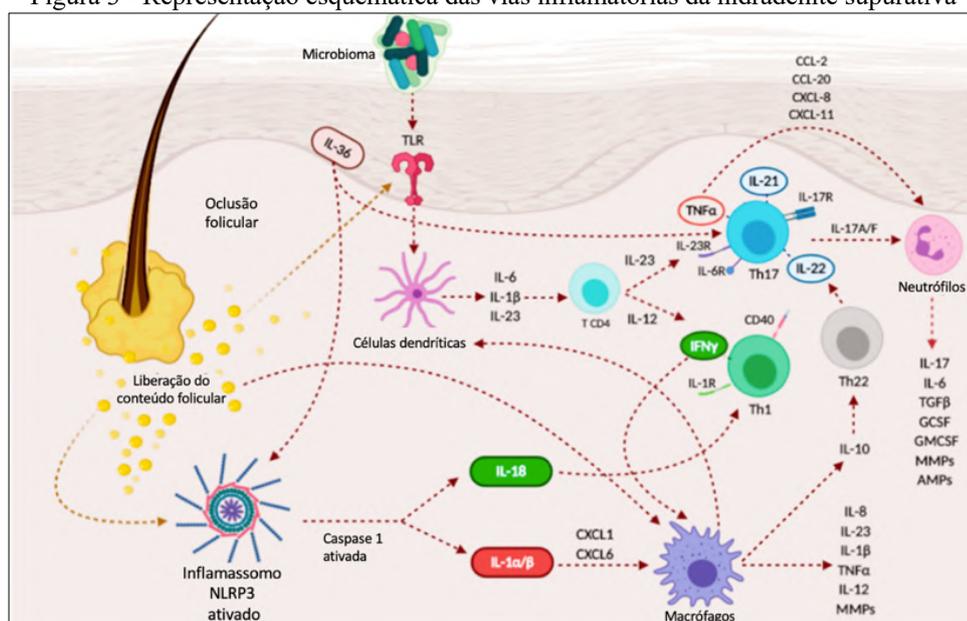
2.1.1 Fatores imunológicos

As principais vias inflamatórias ativadas na HS são Th17/IL-23, os inflamassoma NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) e os TLRs (Figura 3) (ZOUBOULIS et al., 2020) (HOTZ et al., 2016) (BOER; JEMEC, 2021) (DEL DUCA et al., 2020).

Os DAMPs, liberados pela ruptura folicular, estimulam macrófagos e células dendríticas (DCs), através de *toll-like receptors* (TLRs), a produzirem citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1beta (IL-1 β). O TNF- α induz a expressão das quimiocinas CXCL8, CXCL11, CCL20 e CCL2 nos queratinócitos e recruta neutrófilos, células T e monócitos para a pele (Figura 3). Parece existir correlação positiva dos níveis de TNF- α com a gravidade da HS e a eficácia terapêutica de inibidores TNF (anti-TNF) apoiam o papel dessa citocina na patogenia da HS (DEL DUCA et al., 2020).

A ativação do inflamassoma NLRP3, pelas fibras de queratina, induz à produção de IL-1 β na pele. A IL-1 β contribui para amplificar a via inflamatória através do estímulo de quimiocinas, como CXCL1 e CXCL6, envolvidas no recrutamento de neutrófilos, e estimula a produção de MMPs (Figura 3) (DEL DUCA et al., 2020).

Figura 3 - Representação esquemática das vias inflamatórias da hidradenite supurativa



Fonte: Adaptado de Del Duca *et al.* (2020, p10)

Embora a via JAK-STAT não suprima diretamente a sinalização de IL-17, ela atua indiretamente por meio de outras citocinas dependentes de STAT (por exemplo, IL-23), que diretamente influenciam os níveis de IL-17 e a atividade celular subsequente. Alguns estudos avaliam o papel do bloqueio JAK-STAT na redução da inflamação em HS, dadas associações não apenas com células Th17, mas também quimiotaxia de neutrófilos, migração e ativação de células B, bem como comorbidades proeminentes, como anemia por deficiência de ferro devido ao papel dos JAKs na hematopoese (ZOUBOULIS *et al.*, 2021).

As células-tronco foliculares capilares (hfSCs) possuem homeostase prejudicada e produzem de IFN tipo I, que participa da forte reação inflamatória da pele. A desregulação do eixo T reg/Th17 afeta as hfSCs e leva à instabilidade estrutural do infundíbulo. Assim, o estado pró-inflamatório das células foliculares pode promover a resposta inflamatória e colaborar para a instabilidade folicular (ZOUBOULIS *et al.*, 2020) (HOTZ *et al.*, 2016).

Estudo recente demonstrou que a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) é potencializada na HS, e tem relação com a gravidade e progressão da doença (BYRD *et al.*, 2019). As NETs são constituídas por fibras de cromatina descondensadas e proteínas dos grânulos ou citosólicas, que são liberadas em um processo de morte celular denominado netose. Apesar de terem função na captação e aniquilação de microrganismos, se não forem eliminadas de forma eficiente após liberadas para o meio extracelular, as NETs podem gerar danos ao organismo, e servirem como alvo para produção de anticorpos. Foi evidenciada também uma assinatura de IFN tipo I em pele lesionada, autoanticorpos direcionados a componentes NET

no soro, proteínas citrulinadas e aumento de plasmócitos circulantes em pacientes com HS. Adicionalmente, suspeita-se que a geração aumentada de autoantígenos na pele lesionada de HS e periféricamente, por meio da produção aumentada de NETs, possa desempenhar um papel na ativação de células B, geração de plasmócitos e promoção de uma resposta imune adaptativa aberrante (DA-SILVA; FINOTTI, 2019) (BYRD et al., 2019).

Os túneis contêm uma "massa gelatinosa proliferativa invasiva" (IPGM), cuja consistência assemelha-se à clara de ovo crua ou gelatina, apresenta cor branca opaca, avermelhada ou roxa e está anexada ao epitélio. Uma publicação recente avaliou a composição da IGPM para compreender o seu potencial impacto biológico nas lesões de HS, e foi relatada abundância de células imunes, citocinas, NETs e MMPs, como reflexo de um processo inflamatório crônico reativo e inespecífico. O estudo sugere que a IPGM é capaz de perpetuar o processo, agindo como um impulsionador da inflamação crônica (KIDACKI et al., 2019).

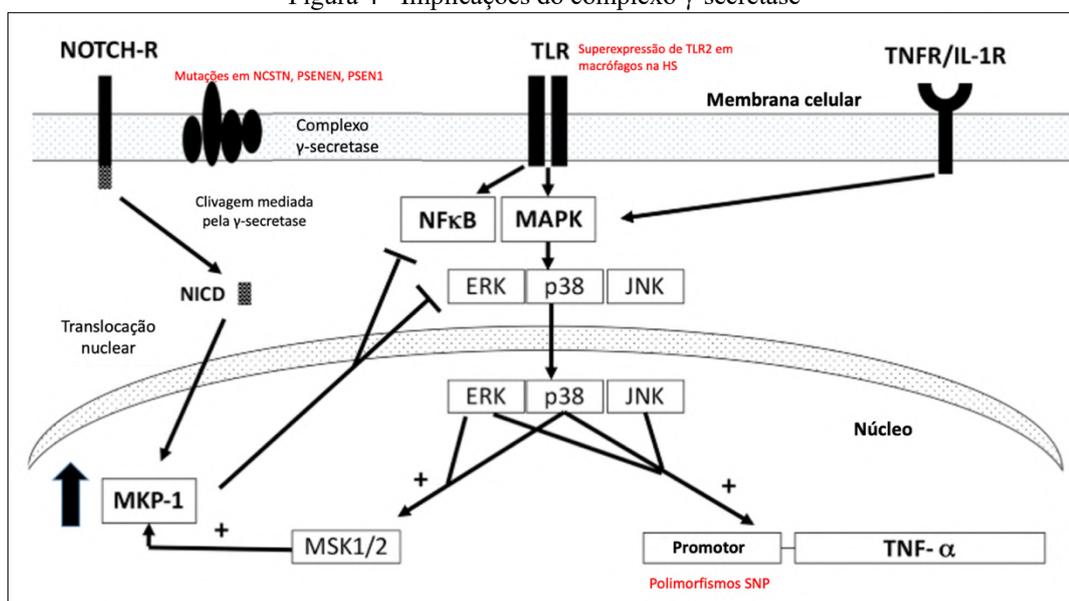
Nesse cenário, a colonização bacteriana pode ser considerada um fator patogênico secundário, que pode agravar a HS. Enquanto lesões iniciais podem abrigar flora bacteriana normal, os túneis contribuem para criar um habitat favorável para bactérias produtoras de biofilme, que são difíceis de erradicar e estimulam a inflamação continuamente. Estudos sobre a diversidade microbiológica variam muito entre si (ZOUBOULIS et al., 2020) (BENZECRY et al., 2020). Uma ampla gama de bactérias, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococci* coagulase-negativa (conhecidos por sua capacidade de produzir biofilmes), espécies de *Corynebacterium* e agentes anaeróbicos, como *Porphyromonas*, *Prevotella* e *Fusobacterium*, já foram isoladas de lesões profundas de HS (ARDON et al., 2019).

2.1.2 Fatores genéticos

Os estudos de variantes genéticas associadas a casos familiares de HS progrediram nos últimos anos. As variantes mais comumente descritas são mutações nos genes *NCSTN*, *PSEN1* e *PSENEN*. Estes genes codificam, respectivamente, as proteínas nicastrina (NCSTN), presenilina 1 (PSEN1) e intensificador de presenilina 2 (PSENEN), que são componentes essenciais do complexo multiproteína γ -secretase, uma protease transmembrana envolvida na clivagem dos receptores Notch. Sua haploinsuficiência resulta na incapacidade de clivar e ativar esses receptores (GRATTON et al., 2020) (SHAH; ALHUSAYEN; AMINI-NIK, 2017). A sinalização Notch prejudicada resulta na diminuição da inibição da via inflamatória TLR/MAPK (Figura 4) (SHAH; ALHUSAYEN; AMINI-NIK, 2017).

A via Notch participa também de processos de proliferação e diferenciação de células epidérmicas. Alterações na sinalização desta via podem colaborar, pelo menos parcialmente, nas etapas iniciais da HS, que incluem hiperqueratose infundibular e hiperplasia do epitélio folicular (GRATTON et al., 2020). A ativação de mutações no promotor do TNF- α também resulta na superexpressão da cascata pró-inflamatória. Além disso, a superexpressão de TLR2, observada em macrófagos nas lesões de HS, é outra maneira desta via ser superativada (Figura 4) (SHAH; ALHUSAYEN; AMINI-NIK, 2017).

Figura 4 - Implicações do complexo γ -secretase



Fonte: Adaptado de Shah, Alhusayen e Amini-Nik (2017, p 936)

Embora a HS possa ser causada por mutações no complexo γ -secretase, apenas uma minoria dos pacientes apresenta essas mutações, mesmo aqueles com história familiar positiva. Além disso, nem todas as mutações de NCSTN, PSEN1 e PSENEN detectadas na HS são consideradas patogênicas e há relatos de casos esporádicos com mutações patogênicas. Esses dados sugerem que genes adicionais estão envolvidos na patogênese da doença (INGRAM, 2016).

Theut Riis *et al.* sugerem que estudos genéticos futuros com relatos não apenas das variantes supostamente causadoras da doença, mas também de variantes de significado desconhecido, ou o emprego da técnica de associação do genome-wide, que podem ser mais produtivos para avaliar a suspeita da HS ser uma doença poligênica. A iniciativa ajudaria outros pesquisadores a fazerem estudos semelhantes para encontrar os genes adicionais possivelmente relacionados à HS (THEUT RIIS et al., 2021).

2.1.3 Fatores hormonais

O papel dos hormônios na HS permanece pouco conhecido. A maior prevalência no sexo feminino na maioria dos estudos, a raridade do surgimento das primeiras lesões antes da puberdade ou após a menopausa, relatos de melhora das lesões durante a gestação por várias pacientes e de piora do quadro no período pré-menstrual e no pós-parto são dados que indicam a influência hormonal na patogenia da doença. Além disso, muitas mulheres experimentam uma diminuição ou resolução completa da HS com o início da menopausa, e observa-se eficácia de algumas medicações antiandrogênicas em alguns pacientes (ZOUBOULIS et al., 2020).

Exacerbações da doença também foram relatadas como resultado da administração de hormônios, como anticoncepcionais com uma relação estrógeno/progestágeno mais baixa ou com progestágeno isolado (ZOUBOULIS et al., 2020). Fatores que continuam a confundir a compreensão do papel dos hormônios incluem relatos da continuação e do desenvolvimento primário de HS em mulheres na pós-menopausa (CLARK et al., 2017).

Embora alguns estudos concluam não haver aumento de andrógenos séricos na maioria dos pacientes com HS, o tema ainda é controverso. Suspeita-se que hiperandrogenismo, sensibilidade do órgão-alvo aos níveis normais de andrógenos circulantes e/ou produção de andrógenos mais potentes pelo folículo pilo-sebáceo, sejam fatores etiológicos para a doença (CLARK et al., 2017).

Na síndrome metabólica (SM), o nível elevado da insulina e do fator de crescimento da insulina-1 (IGF-1) aumenta a afinidade do andrógeno com o seu receptor. Ademais, o excesso de peso diminui os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), que leva ao aumento dos andrógenos séricos (NIKOLAKIS; KYRGIDIS; ZOUBOULIS, 2019).

A metformina, conhecida por melhorar a sensibilidade à insulina, produz melhora das lesões de HS em até 48% dos casos, de acordo com alguns estudos. Suspeita-se que, um dos motivos para esse fato seja o efeito antiandrogênico, pois a metformina diminui, indiretamente, os níveis séricos de andrógenos, com relatos de redução de até 50% nos níveis séricos de testosterona (NIKOLAKIS; KYRGIDIS; ZOUBOULIS, 2019) (NEGUS; AHN; HUANG, 2018).

Por outro lado, suspeita-se também que os andrógenos possam alterar a resposta imune, uma vez que a ativação do receptor de andrógeno aumenta a produção de macrófagos e TNF e, possivelmente, de TGF-Beta. Estrógeno e progesterona, possivelmente, também influenciam de alguma forma na HS, por meio de seus efeitos no sistema imunológico, na medida em que

interferem na resposta Th1 e Th17 e na produção de TNF- α , IL-12 e de IFN- γ (ZOUBOULIS et al., 2020).

Contudo, até a presente data, não há evidência suficiente para a ampla prescrição de tratamento hormonal na HS. Recomenda-se que o seu uso seja limitado apenas a pacientes do sexo feminino com anormalidades menstruais e sinais de hiperandrogenismo clínico (seborreia, acne, hirsutismo e alopecia androgênica) e/ou laboratorial (ZOUBOULIS et al., 2020).

2.1.4 Fatores relacionados a estilo de vida

A alta prevalência de obesidade e tabagismo entre os pacientes com HS os torna importantes fatores na patogênese da doença. Relacionam-se, sobretudo, com o início e com a gravidade da HS (SCALA et al., 2021). Ambos aumentam os níveis de IL-17 e podem amplificar a expressão do inflamassoma NLRP3. Além disso, foi relatada regulação negativa na via Notch em fumantes, sugerindo que o consumo do cigarro suprime ainda mais a já deficiente sinalização Notch em HS (JFRI et al., 2019) (SHAH; ALHUSAYEN; AMINI-NIK, 2017).

A nicotina interfere na função dos queratinócitos, estimula a quimiotaxia de neutrófilos, favorece a liberação de citocinas e o estresse oxidativo, e estimula a diferenciação dos queratinócitos e a hiperplasia infundibular epitelial, podendo causar obstrução folicular. Parece também favorecer a disbiose cutânea, inibindo a síntese de peptídeos antimicrobianos e promovendo o crescimento de *Staphylococcus aureus* (ZOUBOULIS et al., 2020) (WOLK; JOIN-LAMBERT; SABAT, 2020) (PRENS; DECKERS, 2015).

A relação da obesidade no aumento da gravidade da HS, provavelmente, se deve à inflamação sistêmica continuada, de baixo grau, promovida pelo desequilíbrio na secreção das adipocinas. Essa inconformidade dispara a cascata inflamatória, com recrutamento de macrófagos e ativação do inflamassoma NLRP3, com liberação de outros mediadores pró-inflamatórios como, TNF- α e IL-1 β . A sobrecarga inflamatória sistêmica pode causar um estado de resistência insulínica, capaz de estimular hiperqueratose infundibular do folículo piloso, induzir a ativação endotelial e a produção de quimiocinas, que provocam a infiltração de células imunes do sangue, apoiando ainda mais o processo inflamatório na pele (ZOUBOULIS et al., 2020) (NAPOLITANO et al., 2017) (SHAH; ALHUSAYEN; AMINI-NIK, 2017) (KABASHIMA et al., 2019).

Recentemente, foi identificado em lesões de HS, o leucotrieno eicosanóide pró-inflamatório B4 (LTB4), importante mediador lipídico pró-inflamatório, que contribui para a

resistência à insulina e, possivelmente, é capaz de desregular a imunidade inata na HS (ZOUBOULIS et al., 2020).

2.2 Qualidade de vida e dor na HS

Compreender a qualidade de vida (QV) e mensurar o impacto nela causado por determinada doença tem se tornado cada vez mais importante. Problemas revelados pela medida da redução da QV podem levar a modificações no tratamento e no cuidado, e podem revelar terapias que oferecem pouco benefício. Além disso, a QV pode ser usada como alvo do tratamento da HS (ZOUBOULIS, 2019).

Há um contínuo debate sobre aspectos conceituais e metodológicos acerca do significado de QV. Apesar de não haver uma definição uniforme, é descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a percepção do indivíduo da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores em que vivem, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (ZOUBOULIS, 2019) (SAMPOGNA et al., 1995).

Há seis instrumentos validados para avaliação da QV específicos para HS. O índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) continua sendo o mais amplamente utilizado em estudos de HS (CHERNYSHOV et al., 2021). Foi projetado em 1994, para atender à necessidade de um método muito simples, mas sensível, para medir a influência na QV dos pacientes acometidos por doenças de pele, quando usado em um ambiente clínico com grande fluxo de pacientes (FINLAY; KHAN, 1994). É um questionário autoaplicável, composto por 10 questões que abrangem seis aspectos da vida: sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola, relações pessoais e tratamento da doença (FINLAY; KHAN, 1994) (SENTHILNATHAN et al., 2019) (SCHNEIDER-BURRUS et al., 2021).

A intensidade da repercussão na QV correlaciona-se com a gravidade das alterações cutâneas, em particular, com o número de regiões afetadas, localização anogenital e presença de nódulos e fístulas. A associação com depressão e ansiedade pode colaborar para o isolamento e o medo da estigmatização no trabalho e na vida pessoal (ZOUBOULIS, 2019) (SCHNEIDER-BURRUS et al., 2021).

O efeito econômico da HS também é significativo. Além das despesas médicas e do tempo gasto para cuidar da doença, o absenteísmo no trabalho é frequente, diminuindo as chances de aumentos de salário, e aumentando a taxa de desemprego entre os pacientes (FRINGS et al., 2019) (THORLACIUS et al., 2018) (MATUSIAK, 2020).

Portadores de HS podem sentir dor intensa e a consideram uma das características mais intoleráveis da doença. Um estudo sobre a dor na HS a relaciona com a QV, com comorbidades psiquiátricas e com a gravidade clínica, avaliada pelos índices de gravidade clássicos, como os estadiamentos de Hurley e IHS4, descritos no tópico 2.6 (SAMPOGNA et al., 2021).

Há diferentes métodos de avaliação da intensidade da dor. Na prática clínica cotidiana, a escala analógica visual (VAS) é uma boa opção, pela simplicidade da aplicação. O método pode ser facilmente usado para comparar a dor ao longo do tempo, colaborando na avaliação da resposta a tratamentos e é útil para comparar a dor entre pacientes, na esfera da pesquisa (SAMPOGNA et al., 2021).

O prurido, outra queixa frequente na HS, quando intenso, também causa prejuízo na QV dos pacientes (MATUSIAK et al., 2018).

2.3 Fenótipos

Há grande variação fenotípica na HS, provavelmente devido a várias etiologias subjacentes, ainda incompletamente compreendidas (NGUYEN et al., 2021). Canoui-Poitrine *et al.*, em 2013, propuseram uma classificação da HS em três variantes clínicas, e as denominaram: **LCA1** (axilo-mamária), **LCA2** (folicular) e **LCA3** (glútea) (CANOUI-POITRINE et al., 2013).

Em 2015, Van de Zee propôs seis novos subtipos clínicos, não baseados na gravidade da doença, como ocorre com o Hurley. Foram descritos em: **1) tipo regular** – apresenta quadro clássico e é provavelmente o mais comum; **2) tipo furuncular de fricção** – é mais comum em pessoas acima do peso. Além das lesões clássicas, caracteriza-se pela presença de vários nódulos profundos e abscessos em locais expostos à fricção aumentada, como abdômen, coxas e nádegas. Normalmente, não há túneis e fístulas nessas áreas; **3) tipo foliculite com cicatrizes** - além das lesões clássicas, apresenta pústulas, cistos, nódulos superficiais, cicatrizes cribiformes deprimidas e comedões de dupla saída (pseudocomedões). Essas lesões são, frequentemente, vistas nas nádegas, na região inguinal e na região púbica. A formação de tratos sinusais e fístulas nesses locais pode ser incomum e, embora as lesões inflamatórias sejam pequenas e superficiais (estágio I de Hurley), geralmente ocorre formação de cicatrizes. Mais comum em pacientes com sobrepeso e fumantes; **4) tipo conglobata** – caracteriza-se por cistos e lesões de acne conglobata, principalmente nas costas, mas também na face. Normalmente, ocorre em homens que não apresentam excesso de peso, e na HS familiar com estágios II e III de Hurley; **5) tipo sindrômico** - caracterizado pela associação com outras manifestações, como

pioderma gangrenoso (PG), artrite e acne; **6) tipo ectópico** - acometimento da face (VAN DER ZEE; JEMEC, 2015).

Em 2020, Martorell *et al.*, propuseram uma outra classificação fenotípica, baseada no padrão das lesões elementares, em dois subtipos: folicular e inflamatório. Foi sugerido que, este último, poderia apresentar um risco maior de agressividade da doença (MARTORELL *et al.*, 2020).

Uma lista de outras apresentações clínicas de HS foi proposta e aguarda validação adicional (NGUYEN *et al.*, 2021).

2.4 Formas sindrômicas

A HS sindrômica é descrita como um espectro de distúrbios clínicos raros, desde doenças autoinflamatórias monogênicas a síndromes genéticas complexas com hiperqueratinização folicular e hiperproliferação epidérmica (GARCOVICH *et al.*, 2021).

Atualmente, é classificada de acordo com os principais mecanismos patogênicos envolvidos e disponibilidade de teste diagnóstico específico, em 3 grupos: **Grupo 1 - HS sindrômica associado a uma condição genética e testes de diagnóstico relacionados:** doença de Dowling-Degos (DDD), síndrome de Down (SD), síndrome queratite - ictiose - surdez (KIDS) e associação de artrite piogênica - acne - PG - HS (PAPASH); **Grupo 2 - HS sindrômica associada a distúrbios de queratinização folicular ou distúrbios estruturais** - síndrome de oclusão folicular, DDD, SD e KIDS; **Grupo 3 - HS sindrômica associada a doença autoinflamatória (monogênica, poligênica, outra):** febre familiar do Mediterrâneo, associação de PG - acne - HS (PASH), PAPASH, associação de artrite psoriática - PG - acne - HS (PsAPASH), associação de PG - acne - espondiloartrite (PASS) e associação de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO) (GASPARIC; THEUT RIIS; JEMEC, 2017) (GARCOVICH *et al.*, 2021).

Quando a HS é associada a acne e a foliculite dissecante do couro cabeludo, constitui a chamada tríade da oclusão folicular. Quando inclui cisto pilonidal é denominada tétrede de oclusão folicular (FIMMEL; ZOUBOULIS, 2010)

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da HS é baseado na definição criada por consenso, em duas reuniões internacionais da Fundação de Hidradenitis Suppurativa, em Dessau, Alemanha, (2006) e em São Francisco, EUA (2009), e ficou conhecida como definição de Dessau.

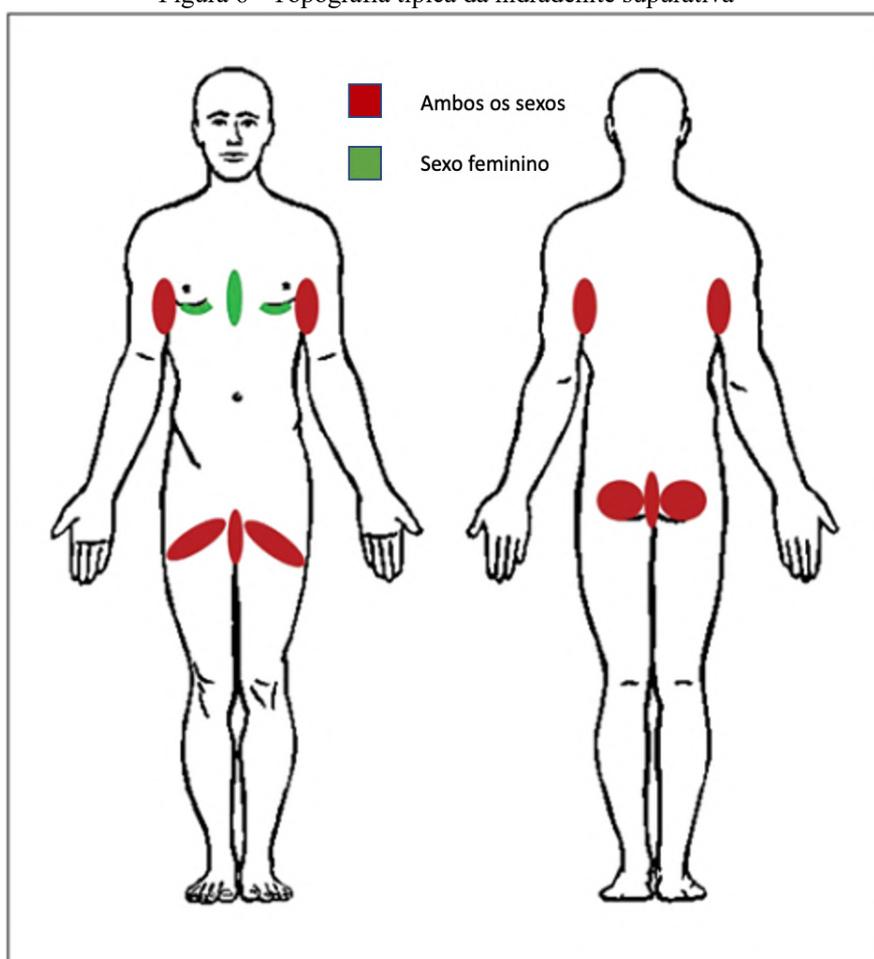
Os critérios obrigatórios incluem: a) **lesões típicas** como, nódulos inflamatórios ou furúnculos (Figura 5: Foto A - seta); abscessos (Figura 5: Foto B. - seta), fistulas (Figura 5: Foto C - seta) e/ou cicatrizes em ponte (Figura 5: Foto D - seta) ou tipo corda (Figura 5: Foto E - seta). A presença de comedões simples (Figura 5: Foto F - seta) ou duplos (Figura 5: Foto F - círculo) corroboram para o diagnóstico. b) **localização típica** como, axilas, dobras inter e inframamárias, região inguinal, genital, perianal e nádegas (Figura 6); c) **evolução crônica e recorrente**, entendida como, dois ou mais surtos inflamatórios em um período de seis meses (ZOUBOULIS et al., 2015b).

Figura 5 - Lesões típicas da hidradenite supurativa



Fonte: Compilado de fotos do acervo da autora

Figura 6 - Topografia típica da hidradenite supurativa



Fonte: Adaptado de Zouboulis *et al.* (2015b, p185)

2.6 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da HS inclui furúnculo, abscesso simples, abscesso e fístula anorretal, cisto de Bartholin e bartolinite, cisto epidermóide, cisto pilonidal e doença de Crohn anogenital. Importante citar também o esteatocistoma múltiplo, infecções sexualmente transmissíveis como, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, sífilis noduloulcerativa e micoses profundas como, blastomicose e nocardiose, (MOODLEY, 2012) escrofuloderma e neoplasias primárias ou secundárias (ZOUBOULIS *et al.*, 2015a).

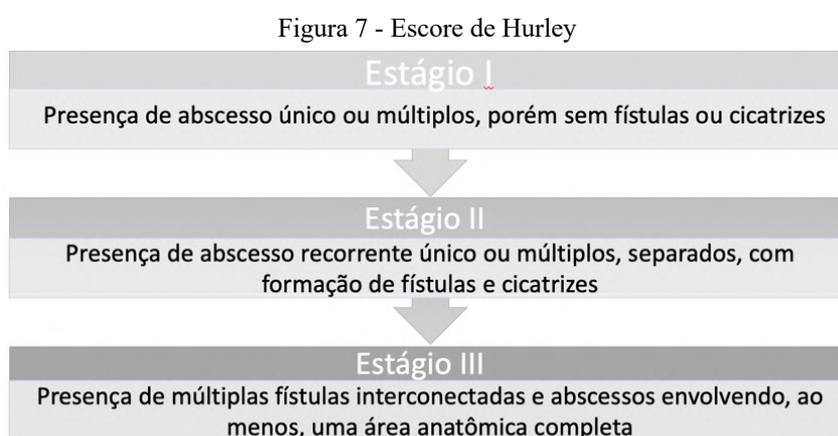
2.7 Estadiamento

Há vários instrumentos de estadiamento da gravidade da HS, mas todos possuem limitações em seu uso.

2.7.1 Escore de Hurley

O escore de Hurley foi o primeiro a ser descrito, em 1989 e continua sendo o mais utilizado tanto em pesquisa, como na prática clínica, por ser confiável, prático e rápido. No entanto, é estático e não permite uma avaliação precisa da extensão nem do nível de inflamação da doença (ZOUBOULIS et al., 2017).

Possibilita classificar a gravidade da HS em 3 estágios e foi projetado para ser usado como referência para a escolha do tratamento em um determinado local do corpo (Figura 7) (Figura 8) (VAN DER ZEE; JEMEC, 2015) (OVADJA et al., 2019) (ZOUBOULIS et al., 2015a).



Fonte: Elaborado pela autora¹

¹Diagrama a partir de informações extraídas de Van der Zee e Jemec (2015)

Figura 8 - Representação dos estágios de Hurley



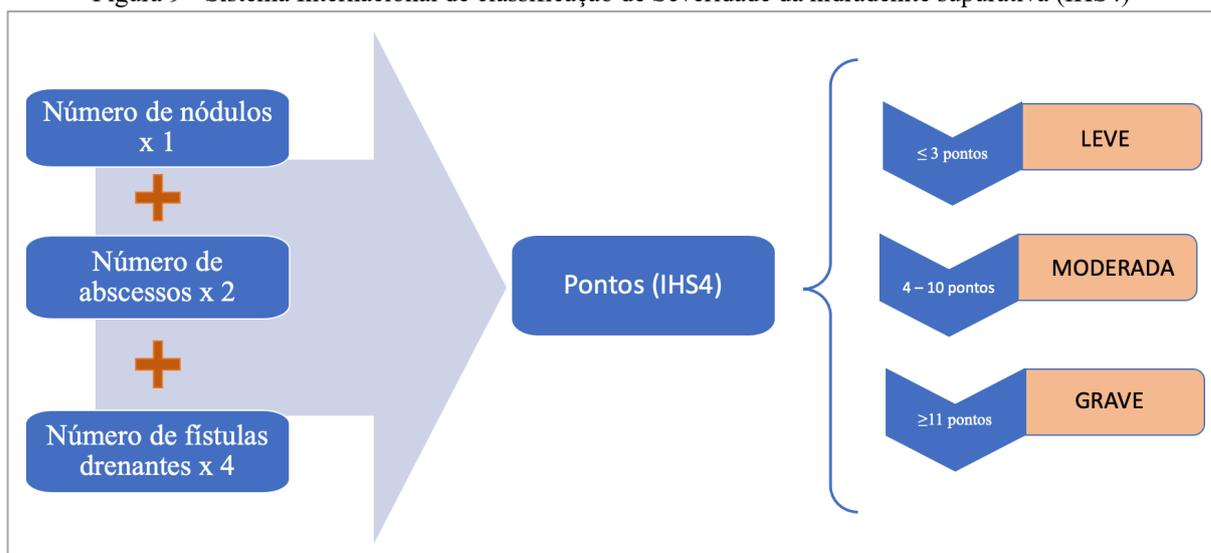
Fonte: Compilado de fotos do acervo da autora

2.7.2 Sistema Internacional de classificação de Severidade da HS (IHS4)

O IHS4, criado em 2017, através de consenso entre 42 experts da *European Hidradenitis Suppurativa Foundation* (EHSF), é um sistema de estadiamento dinâmico para avaliar a gravidade da HS. Foi proposto como um método simples e rápido, capaz para avaliar a extensão da inflamação em cada estágio da doença, para ser aplicado em pesquisa e na prática clínica (ZOUBOULIS et al., 2017).

É calculado através da soma do número de nódulos (multiplicado por 1), do número de abscessos (multiplicado por 2), e do número de túneis drenantes (multiplicado por 4). O total de pontos permite a estratificação em leve (pontuação menor ou igual a 3), moderada (pontuação de 4 a 10) e grave (pontuação maior ou igual a 11) (Figura 9) (ZOUBOULIS et al., 2017) (MAGALHÃES et al., 2019).

Figura 9 - Sistema Internacional de classificação de Severidade da hidradenite supurativa (IHS4)



Fonte: Elaborado pela autora¹

¹Diagrama a partir informações extraídas de Zouboulis *et al.* (2017) e de Magalhães *et al.* (2019)

2.7.3 Outras ferramentas de estadiamento

O escore de Sartorius modificado foi o primeiro instrumento para avaliar, dinamicamente, a gravidade clínica da HS. No entanto, sua aplicabilidade é restrita, quando as lesões se tornam confluentes (ZOUBOULIS et al., 2015a).

O PGA é a ferramenta de avaliação mais utilizada para medir a resposta a tratamentos médicos, em ensaios clínicos (ZOUBOULIS et al., 2015a).

2.7.4 O papel da ultrassonografia

Embora o diagnóstico da HS seja clínico, o exame físico pode apresentar importantes limitações para o correto estadiamento dos pacientes. A identificação de nódulos e tratos fistulosos é crítica para a avaliação da gravidade da doença e a inspeção e a palpação das lesões podem ser imprecisas na detecção, sobretudo, de lesões mais profundas. A diferenciação entre abscesso drenante e fístula drenante, e a identificação de interligação entre fístulas próximas são outras limitações do exame físico (WORTSMAN et al., 2013).

Nesse contexto, e em função do estadiamento ser fundamental para a definição terapêutica, o ultrassom (US) com transdutor de alta frequência, de 15 MHz a 22 MHz, é importante aliado, e conta com a vantagem de ser uma técnica não invasiva (WORTSMAN et al., 2013).

O US permite também quantificar, descrever as medidas e a profundidade das lesões em relação à epiderme; definir a extensão do edema inflamatório; identificar lesões subclínicas; e, com o auxílio do Doppler, permite a avaliação detalhada do fluxo sanguíneo, marcador-chave da atividade inflamatória (MARTORELL et al., 2017).

Além de aliado no estadiamento, o US permite, através de registros das lesões com suas medidas e do registro da atividade doppler, o monitoramento da progressão da doença, otimizando as mudanças de terapêuticas e auxiliando na avaliação da resposta aos tratamentos (WORTSMAN et al., 2013) (MARTORELL et al., 2017).

A ressonância magnética é uma alternativa para a detecção de fístulas na região pélvica, e colabora no diagnóstico diferencial da fístula de HS em região perianal com a fístula anorretal (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

2.8 Principais comorbidades e complicações

A HS está associada a várias comorbidades. As mais frequentes são acne, foliculite dissecante do couro cabeludo, cisto pilonidal, PG, síndrome dos ovários policísticos (SOP), obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus (DM), SM, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença cardiovascular, doença inflamatória intestinal, espondiloartrite, tabagismo, disfunção sexual, depressão, transtorno de ansiedade, suicídio, transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substâncias psicoativas e SD (GARG et al., 2021).

Não há recomendação de rastreio indiscriminado de comorbidades na HS, mas os médicos devem estar cientes para, de acordo com os fatores de risco de cada paciente, proceder

a investigação adequada. Recomenda-se também, a triagem de lesões de HS em pacientes com SD (GARG et al., 2021).

A HS grave e/ou de longa duração pode evoluir com complicações locais, como erisipela, linfedema, elefantíase, sepse. A formação de cicatrizes pode progredir para contratura e restrição de movimento articular, notadamente quando acomete, de forma extensa, as axilas.

Na região anogenital, o tecido cicatricial pode causar estenose da uretra, ânus e reto e, às vezes, há formação de fistulas anorretal e periuretral. A transformação maligna para carcinoma espinocelular (CEC) pode, raramente, ocorrer em lesões de longa duração. É considerada a complicação mais grave da HS e acomete mais o sexo masculino, sobretudo em área genital e perianal (FIMMEL; ZOUBOULIS, 2010) (NEGUS; AHN; HUANG, 2018) (ZOUBOULIS et al., 2015b).

A doença de longa duração também pode levar a anemia, hipoproteinemia, amiloidose sistêmica, síndrome nefrótica e artropatia devido à natureza inflamatória crônica e sistêmica da doença (AKDOGAN et al., 2020).

2.9 Tratamento

2.9.1 Aspectos gerais

A HS é uma condição complexa, que necessita de uma equipe multidisciplinar e requer tratamento abrangente, que inclui uma combinação de medicamentos, procedimentos, modificação do estilo de vida, manejo de comorbidades e suporte psicológico e social. Não há tratamento padrão ouro (CLARK et al., 2017).

Desenvolver um bom plano de tratamento é importante, mas também desafiador em função da diversidade de respostas às opções terapêuticas disponíveis que, muitas vezes, frustram pacientes, familiares e profissionais assistentes (FREW; HAWKES; KRUEGER, 2019). Uma recente pesquisa multinacional prospectiva, com mais de 1.200 participantes estudados, revelou que, cerca de 45% dos pacientes estão insatisfeitos ou muito insatisfeitos com os tratamentos em uso, e os principais motivos apontados foram a baixa eficácia e os efeitos adversos (GARG et al., 2020).

Os pilares fundamentais do tratamento são o controle da inflamação que, conseqüentemente, melhora a dor e a drenagem de secreção, além de prevenir a progressão da doença, e o tratamento cirúrgico das fistulas. A fase de inflamação que antecede a destruição tecidual representa a janela de oportunidade para uma abordagem adequada da doença, daí a

importância do diagnóstico precoce que, infelizmente, não é a rotina na HS (MARZANO et al., 2021) (MAGALHÃES et al., 2019).

Na consulta inicial, é sempre importante esclarecer ao enfermo que sua doença não é rara, não é infecciosa nem transmissível, tampouco causada por má higiene, e que se trata de doença crônica, que requer mudanças de estilo de vida, e acompanhamento no longo prazo. Essa prática ajuda os pacientes a não utilizarem medidas inapropriadas de cuidados locais e pode aumentar a adesão ao tratamento. Além disso, os pacientes com HS devem ser orientados a evitar ou a cessar tabagismo, manter o controle do peso e evitar fricção nas lesões, como roupas apertadas (INGRAM et al., 2019) (MAGALHÃES et al., 2019).

Para lesões drenantes, o uso de curativos adaptados à região anatômica devem ser absorventes e não irritantes. O objetivo é manter a área seca e absorver o odor (ZOUBOULIS et al., 2015a).

Outro aspecto importante é considerar os planos de gravidez e o potencial para engravidar ao tratar pacientes do sexo feminino. Além de acometer mais as mulheres, a HS se apresenta após a puberdade, e muitos dos medicamentos do arsenal terapêutico são contraindicados na gestação, incluindo tetraciclina, retinóides e agentes hormonais (FREW; HAWKES; KRUEGER, 2019).

Sempre documentar o estágio de Hurley pela região mais afetada e, se necessário e possível, realizar US com transdutor de alta frequência com doppler, para confirmar o estadiamento clínico, otimizar o seguimento e a análise da resposta ao tratamento. O US também pode ser bastante útil no mapeamento pré-cirúrgico de fístulas (MARTORELL et al., 2017).

Utilizar instrumentos validados para medir dor e QV. Rastrear ansiedade e depressão e outras comorbidades comumente associadas a HS, de acordo com a história e o exame físico (ZOUBOULIS et al., 2015a).

Na doença moderada a grave de longa duração, deve-se monitorar para possível surgimento de doença inflamatória intestinal, artrite inflamatória, linfedema genital, CEC cutâneo e anemia (INGRAM et al., 2019).

Avaliar necessidade cirúrgica e, se indicada, definir a melhor técnica e o melhor momento para o procedimento em conjunto com o tratamento medicamentoso (BECHARA et al., 2021).

2.9.2 Medicamentos

2.9.2.1 Tópicos

As terapias tópicas mais comumente utilizadas incluem enxaguantes com peróxido de benzoíla, clorexidina e piritionato de zinco; clindamicina gel 1%, ácido fusídico creme, peróxido de benzoíla 10% associado à clindamicina 1% e creme com resorcinol 15% (ALIKHAN et al., 2019a) (MAGALHÃES et al., 2019).

2.9.2.2 Antibióticos sistêmicos

Alguns antibióticos sistêmicos são amplamente utilizados, especialmente os que tem atividade anti-inflamatória e imunomoduladora (SABAT et al., 2020).

As tetraciclínas e a sulfametoxazol-trimetoprim são consideradas de primeira linha para as formas leves e moderadas de HS. Ressalta-se, no entanto, que o uso das tetraciclínas é contraindicado em mulheres grávidas e concomitante a contraceptivos orais e penicilina (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) (MAGALHÃES et al., 2019).

A associação de clindamicina e rifampicina é considerada de primeira linha para as formas moderada a grave, (ALIKHAN et al., 2019a) (MAGALHÃES et al., 2019) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) no entanto, deve ser usada criteriosamente, pelo risco de selecionar *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae* resistentes a rifampicina. O alerta é válido sobretudo para o uso no Brasil e em outros países onde as prevalências de tuberculose (TB) e hanseníase são altas (ALIKHAN et al., 2019a) (MAGALHÃES et al., 2019).

O Brasil está entre os 30 países considerados de alta carga para TB e para coinfeção TB-HIV e ocupa o segundo lugar entre os países com maior número de casos de hanseníase no mundo, atrás apenas da Índia (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021c) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b). Salienta-se que, o arsenal terapêutico para essas duas doenças é restrito, e a rifampicina é droga de primeira linha para ambas. Ademais, o número de casos de TB drogaresistente tem aumentado em todo mundo, conforme a OMS (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021c).

A associação de metronidazol, moxifloxacina e rifampicina, assim como a dapsona são consideradas de terceira linha para a doença leve a moderada (ZOUBOULIS et al., 2015a).

A combinação de minociclina 100mg/dia e de colchicina 0,5 mg em duas tomadas diárias por dia, durante seis meses, seguida de manutenção apenas com colchicina na mesma

dosagem, por mais três meses, foi demonstrada por Armyra *et al.*, em 2017, como uma opção efetiva no controle da doença (ARMYRA *et al.*, 2017).

2.9.2.3 Corticóides sistêmicos

Corticoides sistêmicos devem ser evitados como rotina, devido aos efeitos colaterais, especialmente em pacientes com DM, HAS, osteopenia/osteoporose e desordens psiquiátricas (ORENSTEIN *et al.*, 2020), além do risco de rebote após suspensão. Devem ser reservados para uso por curtos períodos nos surtos mais intensos, para alívio mais rápido da sintomatologia (MAGALHÃES *et al.*, 2019).

2.9.2.4 Tratamento hormonal

Os agentes hormonais devem ser considerados como monoterapia em pacientes com HS leve a moderada ou como agentes adjuvantes para doença mais grave. Pacientes do sexo feminino, que relatam agravamento da doença no período próximo da menstruação e as que tem SOP podem obter melhores respostas (ALIKHAN *et al.*, 2019a). Efeitos colaterais dessa classe medicamentosa inclui teratogenicidade, diminuição da libido, disfunção erétil, ginecomastia e aumento mamário no sexo feminino (CLARK *et al.*, 2017).

As pílulas anticoncepcionais são úteis em mulheres cujo tratamento primário de HS não é seguro durante a gravidez, mas deve ser evitada a contracepção apenas com progestágeno isolado, pelo risco de exacerbação da HS (ZOUBOULIS *et al.*, 2015a).

A espironolactona é um diurético poupador de potássio com ação antiandrogênica. Pode ser usada em mulheres jovens e saudáveis com HS leve a moderada. Não há dose padronizada, podendo variar de 50 a 150mg/dia (NIKOLAKIS; KYRGIDIS; ZOUBOULIS, 2019).

A finasterida, um inibidor da 5 α -redutase tipo II, e a dutasterida, inibidor da 5 α -redutase tipos I e II são bastante utilizadas para hiperplasia prostática benigna e alopecia androgenética. Devem ser consideradas como tratamento adjuvante em pacientes com doença leve a moderada, que falham nas terapias de primeira e segunda linha. Há relatos de eficácia, em alguns casos, tanto em homens como em mulheres, e em crianças (ORENSTEIN *et al.*, 2020).

A metformina, agente antihiperlipicêmico, melhora a resistência insulínica e tem ação antiandrogênica indireta (ORENSTEIN *et al.*, 2020). É usada, habitualmente, na dose de 1.000 a 1.500mg/dia. Considerar em pessoas com HS e DM concomitante e em mulheres com HS e SOP ou gravidez (INGRAM *et al.*, 2019).

2.9.2.5 Retinóides sistêmicos

Dentre os retinóides sistêmicos, a acitretina pode ser usada como opção de segunda ou terceira linha para a doença moderada, mas apenas em homens ou mulheres sem risco de engravidar (ORENSTEIN et al., 2020).

Quanto à isotretinoína, a eficácia em HS é discutível, com opiniões variadas na literatura (GALLAGHER et al., 2019). Estudo recente, recomenda que a isotretinoína não deve ser usada rotineiramente para HS, devendo ser reservada para mulheres de peso normal e com HS leve (ORENSTEIN et al., 2020). Outras publicações sugerem que a isotretinoína pode exacerbar a HS (GALLAGHER et al., 2019) (POLI; REVUZ, 2019).

2.9.2.6 Imunobiológicos

Os imunobiológicos constituem o mais recente avanço no tratamento da HS. O adalimumabe, um anticorpo monoclonal TNF- α totalmente humano, é o único tratamento biológico aprovado pelo órgão americano *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e com indicação em bula para HS (ALIKHAN et al., 2019a) (MAGALHÃES et al., 2019).

Nos EUA, é considerado de primeira linha para pacientes com mais de 12 anos de idade, com doença moderada a grave (ORENSTEIN et al., 2020). No Brasil, a recomendação é para maiores de 18 anos com HS ativa moderada a grave, cuja terapia com antibióticos sistêmicos não foi satisfatória. A via de administração é a subcutânea e a dose preconizada é de 160mg no primeiro dia, seguida de 80mg após 14 dias, e de 40mg após mais 14 dias. Daí em diante, deve ser mantida dose de 40mg por semana ou de 80mg a cada 2 semanas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Estudo recente demonstrou que o uso com adalimumabe não precisa ser suspenso para realização de cirurgia, e é eficaz em conjunto com a cirurgia ampla para a forma grave (BECHARA et al., 2021).

Antes de iniciar o Adalimumabe, deve-se excluir infecções graves por bactérias, micobactérias, infecções fúngicas invasivas (histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, aspergilose, coccidioidomicose), além de infecções virais, parasitárias ou outras infecções oportunistas e insuficiência cardíaca *New York Heart Association* (NYHA) III e IV. É necessário também, se possível, atualizar todas as vacinas de vírus vivos apropriadas à idade

do paciente, uma vez que, a administração delas é contraindicada durante o tratamento com anti TNF (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O tratamento para TB latente (quimioprofilaxia) deve ser realizado se teste tuberculínico $\geq 5\text{mm}$, positividade ao *interferon gamma release assays* (IGRA), alterações radiográficas compatíveis com TB prévia ou contato próximo com caso de TB. Mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas quanto ao uso de métodos contraceptivos durante o tratamento, e até 5 meses após a suspensão do biológico (MAGALHÃES et al., 2019) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Recomenda-se, antes de iniciar a terapia com adalimumabe (anti-TNF), realizar a contagem das lesões inflamatórias. Na semana 12 do tratamento, realiza-se nova contagem para a avaliação do Escore de Hidradenite Supurativa ou *Hidradenitis Suppurativa Score* (HiSCR). O HiSCR foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a resposta clínica ao tratamento (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Considera-se resposta quando há redução de, pelo menos, 50% da soma dos abscessos e nódulos inflamatórios, sem aumento do número de abscessos e túneis, com ou sem atividade inflamatória, quando em comparação com a contagem da linha de base. A descontinuação do tratamento é recomendada se o paciente apresentar uma redução menor de 25% da contagem total de abscessos e de nódulos inflamatórios, além de não apresentar aumento de abscessos e de fístulas com drenagem. Para pacientes que apresentaram uma resposta parcial, ou seja, uma redução de 25 a 50% pelo HiSCR, deve-se continuar o tratamento e reavaliar depois de 3 meses (MAGALHÃES et al., 2019) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Outros imunobiológicos usados para HS são infliximabe (anticorpo monoclonal quimérico, anti TNF- α), anakinra (antagonista do receptor de IL-1 α), ustequinumabe (anticorpo monoclonal humano anti IL-12/23) e secuquinumabe (anticorpo monoclonal anti IL-17). São terapias de segunda linha em pacientes com HS moderada a grave, útil para os casos de falha ao adalimumabe. O apremilaste, um inibidor da fosfodiesterase-4, também vem sendo estudado como mais uma opção terapêutica para a HS (ORENSTEIN et al., 2020) (MAGALHÃES et al., 2019).

2.9.3 Cirurgia

As principais técnicas cirúrgicas utilizadas na HS são incisão e drenagem de abscessos flutuantes para alívio da dor, *unroofing*, *deroofing*, excisão poupadora de pele com *peeling*

eletrocirúrgico (STEEP), excisão parcial e excisão ampla. Na excisão ampla, o fechamento pode ser por segunda intenção, retalho de pele ou enxerto.

2.9.4 Outras opções

O gluconato de zinco, na dose de 90mg por dia, dividida em três tomadas, é considerada opção na manutenção nos estágios I e II de Hurley (MAGALHÃES et al., 2019).

O acetonido de triancinolona intralesional na concentração de 5 a 10mg/ml é utilizado em nódulos inflamatórios e túneis refratários, com boa resposta clínica, em alguns casos (MAGALHÃES et al., 2019) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

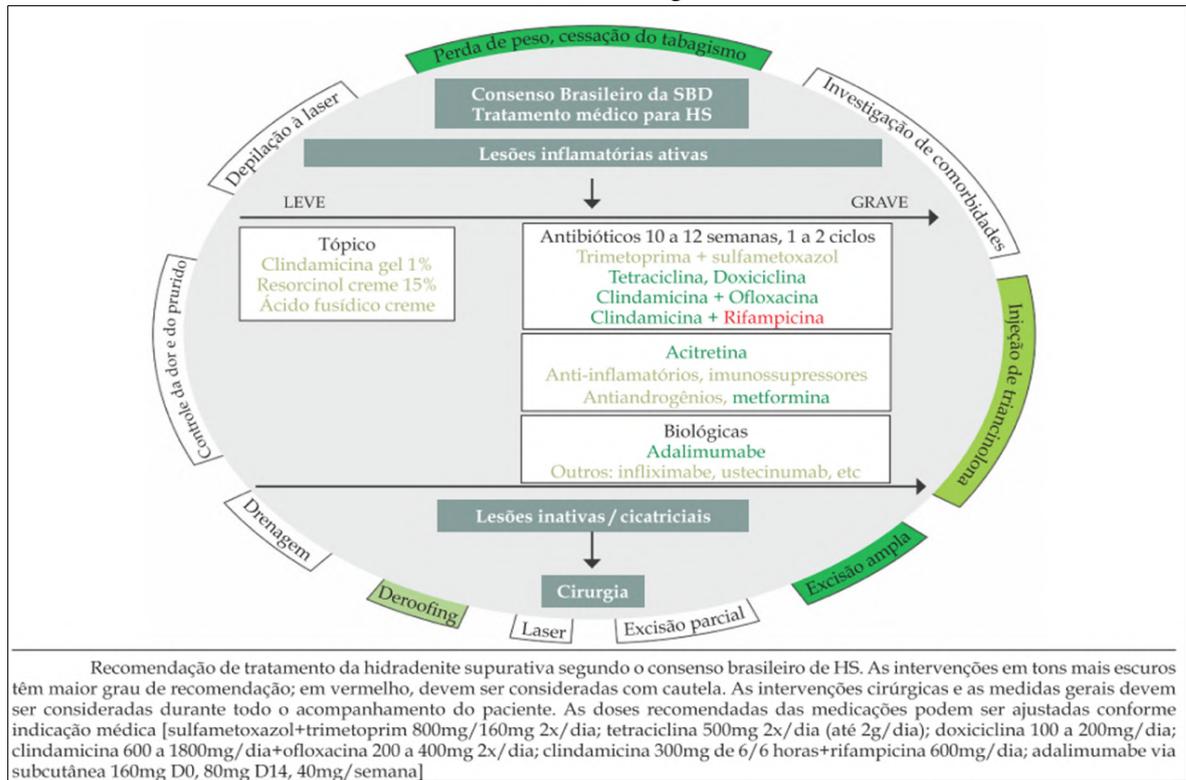
Outras modalidades de tratamento incluem epilação definitiva, radioterapia, psoraleno mais fototerapia ultravioleta A, terapia fotodinâmica, luz intensa pulsada e lasercirurgia (INGRAM et al., 2019).

2.9.5 Diretrizes brasileiras

Atualmente, há diretrizes baseadas em evidências com informações sobre as melhores práticas de gestão do tratamento, mas permanecem limitadas por evidências de baixa qualidade e falta padronização de resultados (ORENSTEIN et al., 2020). Ainda assim, são ferramentas extremamente úteis na prática clínica, especialmente quando se trata de uma doença que, até alguns anos atrás, era tratada de acordo com a experiência pessoal de cada profissional e as opções terapêuticas eram ainda mais escassas (ALIKHAN et al., 2019b).

As principais diretrizes atuais para o tratamento da HS utilizam, por base, o escore de Hurley (ZOUBOULIS et al., 2015a) (MARTORELL et al., 2016) (VEKIC; CAINS, 2018) (INGRAM et al., 2019) (ALIKHAN et al., 2019a) (MAGALHÃES et al., 2019). A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) publicou, em 2019, um consenso para o tratamento da HS, cujo resumo está ilustrado na Figura 10.

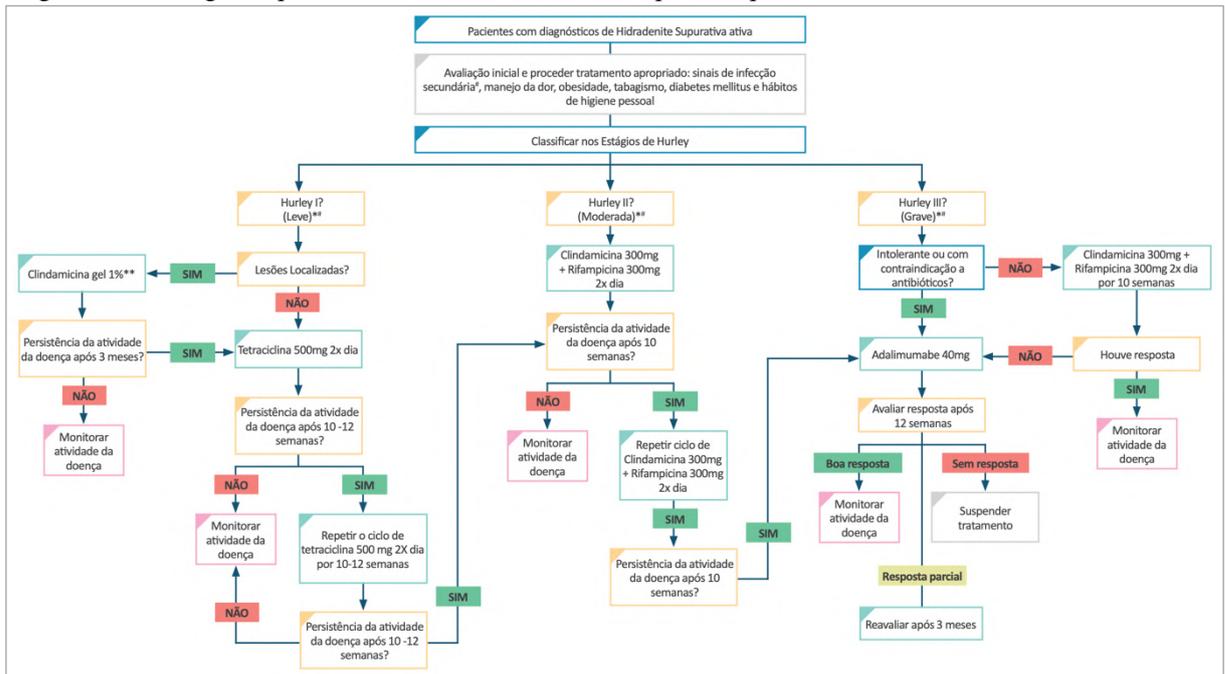
Figura 10 - Recomendação para tratamento da hidradenite supurativa pelo Consenso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Dermatologia - 2019



Fonte: Adaptado de Magalhães *et al.* (2019, p16)

No mesmo ano, o Ministério da Saúde, publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para HS, atualizado em 2020, que incorporou o anti-TNF, Adalimumabe, no rol de medicamentos fornecidos pelo SUS, para HS, de acordo com o fluxograma ilustrado na Figura 11.

Figura 11 - Fluxograma para o tratamento da hidradenite supurativa pelo Ministério da Saúde brasileiro - 2019



Fonte: Adaptado de Brasil. Ministério da Saúde (2020, p 12)

Essas diretrizes têm como objetivo ajudar os médicos a tomarem as melhores decisões, mas o cuidado exige uma abordagem individualizada, e a resposta aos tratamentos é bastante variada e, muitas vezes, insatisfatória (ALIKHAN et al., 2019b) (GARG et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever características do perfil clínico-epidemiológico de pacientes com HS, atendidos no serviço de dermatologia do HC-UFPE.

3.2 Específicos

- Estabelecer o tempo entre o início da doença e o diagnóstico.
- Avaliar a relação da gravidade da doença com o perfil clínico-epidemiológico.
- Estabelecer a relação da gravidade da doença com o impacto na qualidade de vida e com a intensidade da dor.
- Estabelecer a ocorrência familiar da HS.
- Investigar os fatores genéticos envolvidos na HS hereditária.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O estudo foi do tipo prospectivo, descritivo, observacional.

4.2 Amostragem

Para as análises clínico-epidemiológicas, foram incluídos todos os pacientes assistidos no ambulatório especializado em HS, do HC-UFPE, de abril de 2019 até julho de 2021, que preencheram os critérios clínicos para o diagnóstico de HS (INGRAM, 2020), e que consentiram em participar da pesquisa.

O critério de exclusão foi apresentar parentesco com outro participante previamente inserido no estudo, ou seja, apenas o primeiro familiar com HS a participar da pesquisa, chamado de probando, foi considerado para as análises clínico-epidemiológicas. Essa primeira amostragem será chamada, neste estudo, de **Casuística geral ou esporádica**.

Para investigar os fatores genéticos envolvidos na HS hereditária, foi selecionado um dos pacientes incluídos na Casuística geral, que relatou história familiar de HS. Alguns de seus familiares, tanto afetados como não afetados, foram convidados a participar da pesquisa. Essa segunda amostragem será chamada, neste trabalho, de **Casuística familiar** ou, simplesmente, **Família**.

4.3 Aspectos éticos

Todos os pacientes com mais de 18 anos assinaram termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Os pacientes menores de 18 anos assinaram TCLE ajustado ao seu grupo etário, e um de seus responsáveis legais, assinou outro termo, igualmente ajustado para a situação.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFPE, **CAAE: 22024719.3.0000.8807**, através do parecer número 3.706.214.

4.4 Padronização da coleta de dados

Todos os pacientes foram avaliados pela mesma pesquisadora, autora deste estudo, auxiliada pela equipe de residentes do terceiro ano de dermatologia da UFPE. Os dados foram registrados em formulário apropriado (APÊNDICE A) e, posteriormente, passados para planilha Excel.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do HC-UFPE.

As biópsias foram realizadas no bloco cirúrgico da Clínica Dermatológica do HC-UFPE, utilizando anestesia local e incisão com lâmina fria, circular, mais conhecida como *punch*, com diâmetro de 5 ou 6 mm. As amostras foram acondicionadas em frasco com formol e encaminhadas para o laboratório de patologia clínica do HC-UFPE.

Para a análise genética da HS hereditária, foi realizada coleta de sangue periférico em três indivíduos da Família. O material foi levado, devidamente acondicionado, para o Laboratório de Patologia Molecular da UFPE, onde foi realizada a extração de DNA.

4.5 Entrevista e avaliação clínica

4.5.1 Questionário

Na primeira consulta, foi realizada uma entrevista, onde foram registrados os seguintes dados: sexo; idade; idade ao início dos sintomas; idade ao receber o diagnóstico de HS; familiares de primeiro ou segundo grau acometidos por HS; tabagismo atual ou prévio; uso atual ou prévio de drogas ilícitas; agravamento pré-menstrual, com atrito ou suor; ocorrência de ansiedade, depressão, DM, HAS, acne, foliculite abscedante, cisto pilonidal, PG, DDD, artrite, psoríase, câncer de pele em área de lesões de HS, doença inflamatória intestinal (DII), SD, HIV; tratamentos farmacológicos ou cirúrgicos prévios para HS.

4.5.2 Exame físico

O exame físico foi realizado através da inspeção de todo o tegumento. Os objetivos eram buscar lesões típicas de HS, definição das áreas acometidas e estadiamentos de Hurley e IHS4. E para buscar lesões de acne inflamatória, psoríase, foliculite abscedante, cisto pilonidal, acantose nigricans, hirsutismo, câncer de pele em área de HS, PG e lesões compatíveis com DDD.

Foi aferida a pressão arterial e a circunferência abdominal. O peso e a altura foram tomados para cálculo do índice de massa corpórea (IMC).

Para pacientes com suspeita de DM e SM, foram solicitados glicemia de jejum, hemoglobina glicada, HDL e triglicerídeos.

Pacientes que apresentaram lesões suspeitas de câncer de pele em área de HS ou de DDD, foram submetidos a biópsia da região afetada, sob consentimento.

4.5.3 Instrumentos de avaliação

Para avaliação do impacto na QV, foi entregue ao paciente, no contato inicial, uma cópia do questionário DLQI (ANEXO A). As respostas foram assinaladas pelo participante, sem a interferência do entrevistador e a soma dos pontos foi interpretada da forma clássica: 0 a 1 ponto não representa efeito na QV; 2 a 5, efeito pequeno; 6 a 10, efeito moderado; 11 a 20, efeito muito grande; 21 a 30, efeito extremamente grande (HONGBO et al., 2005) (SCHNEIDER-BURRUS et al., 2021).

Foi também utilizada a escala visual analógica de dor (VAS). Cada paciente observou uma régua ilustrada, colorida e graduada de 0 a 10 (ANEXO B). Para responder sobre a intensidade da sua dor, o paciente recebeu a orientação de que 0 representa ausência de dor e 10 a pior possível.

4.5.4 Outros critérios utilizados

Foi considerado diagnóstico de acne inflamatória, psoríase e cisto pilonidal, o paciente que informou ter a condição na atualidade ou previamente, ou foi diagnosticado pelo exame dermatológico no dia da primeira consulta.

Foram classificados como portadores do HIV os participantes que responderam afirmativamente ao questionário e apresentaram documentação comprobatória.

A história familiar foi julgada positiva quando foi relatada presença de, pelo menos, um parente consanguíneo de primeiro ou de segundo grau acometido pela HS. Segundo Clarke, Murray e Sampson, entende-se como **primeiro grau**: parentesco de pai ou mãe com filho(a); de irmão(ã) com irmão (ã), de pai e mãe comuns; e de gêmeos dizigóticos. Como **segundo grau**: parentesco de avô(ó) com neto(a); de tio(a) com sobrinho(a); de meio irmão(ã) com meio irmão(ã); e de primeiro primo(a) duplo. (CLARKE; MURRAY; SAMPSON, 2019)

HAS foi registrada através de autodeclaração ou quando o pesquisador obteve dois valores pressóricos, em dias diferentes, com PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, na ausência de medicação anti-hipertensiva. (BARROSO et al., 2021)

O IMC foi calculado como é feito de forma clássica. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016)

Para DM, o critério utilizado foi a resposta afirmativa ao questionário ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019)

A SM foi considerada quando o paciente apresentou 3 dos 5 critérios: glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou em uso de medicação para hiperglicemia; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva; triglicerídeos ≥ 150 mg/dl ou em uso de medicação para hipertrigliceridemia; HDL < 40 mg/dl no sexo masculino ou < 50 mg/dl no sexo feminino, ou em uso de medicação para HDL diminuído; circunferência abdominal ≥ 102 cm no sexo masculino ou ≥ 88 cm no sexo feminino. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019)

4.6 Análise genética da família

As amostras de sangue periférico total de três indivíduos foram coletadas em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). A extração do DNA foi realizada no Laboratório de Patologia Molecular da UFPE, usando kit comercial da Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Wisconsin, EUA. Catálogo N. A1120), seguindo as instruções do fabricante. As amostras de DNA foram quantificadas em Nanodrop 2000, armazenadas a -20°C e, em seguida, enviadas para a empresa Macrogen, na Coreia do Sul, Seoul, Geumcheon-gu, 10F, 254 Beotkkot-ro, para a leitura no QBIUT e análise do Exoma, através de sequenciamento de nova geração.

O sequenciamento foi realizado pela plataforma Illumina® HiSeq 2500, usando a biblioteca com o kit *SureSelect Human all Exons V7*, na configuração *pair-ended*.

A análise dos dados brutos foi realizada pela equipe de bioinformática do Laboratório de Patologia Molecular da UFPE, que possui um sistema automatizado para análise de dados ômicos, chamado de InterOmics Pro, o qual foi utilizado neste estudo.

O módulo voltado para análises de exoma do InterOmics Pro é baseado no protocolo recomendado pelo *Broad Institute* (<https://software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/>). O módulo parte do arquivo das reads em .fastq, onde foi convertido para .sam e alinhado com o genoma de referência pelo BWA. Em posterior, o alinhamento passou por um processo de recalibração das bases e controles de qualidade feitos pelo GATK, que gerou um arquivo .vcf com os SNPs e INDELS mapeados; as variações foram anotadas usando o Annotvar.

4.7 Análise estatística

Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows e o Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Todos os resultados foram calculados levando em consideração respostas válidas. Não foram contabilizadas as respostas ignoradas.

Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Foi utilizada média para distribuição normal e mediana para distribuição não-normal.

Para verificar a existência de associação, foram utilizados os testes Qui-Quadrado e o Exato de Fisher para variáveis categóricas, e o Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov para variáveis quantitativas. A comparação com dois grupos foi realizada pelos testes t Student (Distribuição Normal) e Mann-Whitney (Não Normal) e, com mais de dois grupos, foi pelos testes ANOVA (Distribuição Normal) e Kruskal-Wallis (Não Normal).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Casuística Geral

5.1.1 Achados clínicos e epidemiológicos

O esforço amostral inicial contabilizou um total de 110 pacientes, dos quais 20 foram excluídos. Entre eles, cinco não preencheram critérios clínicos para HS e 15 tinham a doença, mas eram parentes de outro participante previamente inserido no estudo (probando).

As características epidemiológicas, os fatores associados e as comorbidades analisados no presente estudo estão detalhados na Tabela 1.

Entre os 90 pacientes incluídos na pesquisa, 55 (61,1%) eram do sexo feminino e 35 (38,9%) do sexo masculino. O achado é coerente com o que é observado em um estudo brasileiro, na cidade de Bauru-SP (ANDRADE et al., 2017) e na maioria dos países da Europa ocidental, Américas e na Austrália, cuja proporção estimada entre os sexos feminino e o masculino é de 2:1 a 3:1 (INGRAM, 2020) (CALAO et al., 2018) (SCHRADER et al., 2014) (VINDING et al., 2014).

A mediana da idade no início da doença foi de 18 anos (Q1 14,8; Q3 30). Em 85,56% dos casos, o início da doença foi entre a segunda e a quarta décadas de vida. Metade destes na segunda década. Os resultados estão de acordo com o que ocorre em outros estudos (BETTOLI et al., 2016) (GARG et al., 2020).

O tempo entre o início das manifestações até o diagnóstico, foi de 9 a 45 anos, com mediana de 4 anos (Q1 2,0; Q3 10,0), sem diferença entre os sexos. Estes resultados também reforçam a extrema lentidão entre o início dos sintomas e o diagnóstico, descrita em outras publicações. A literatura mostra que os pacientes consultam cerca de 4 médicos e levam, em média, 7 a 10 anos até que o diagnóstico seja estabelecido (SAUNTE et al., 2015) (KOKOLAKIS et al., 2020).

A demora para o diagnóstico se constitui um problema mundial e priva o paciente da oportunidade do tratamento adequado precocemente e, conseqüentemente, da chance de evitar a progressão da doença para formas mais graves.

O constrangimento em relação à doença impede muitos pacientes de procurarem ajuda médica, fato que colabora com o retardo diagnóstico. Além disto, a maioria dos profissionais de saúde não dermatologistas é pouco familiarizada com a doença. Conseqüentemente, os pacientes são, rotineiramente, subtratados por anos com incisão e drenagem simples de

abscessos e um ciclo curto de antibióticos (NARLA; LYONS; HAMZAVI, 2020) (MARZANO et al., 2021) (MOODLEY, 2012) (GARG et al., 2020). Estas abordagens são reconhecidamente ineficazes no controle do distúrbio e, conseqüentemente, desestimulantes para os pacientes.

De 88 casos da casuística geral foi encontrada história familiar positiva em 15,9%. Apenas dois casos não souberam responder sobre esta ocorrência.

Ingram, em 2016, descreveu o histórico dos avanços no entendimento da genética na HS. De acordo com o artigo, um estudo publicado por Knaysi, em 1968, foi o primeiro a relatar a presença de história familiar de HS, ao descrever que 3 casos, entre 18 pacientes acometidos, tinham outros parentes com lesões semelhantes (INGRAM, 2016).

Em 2009, um estudo sueco descreveu o percentual de 38% dos casos com um ou mais parentes de primeiro grau acometidos pela HS. Em 2013, um estudo francês descreveu a presença de história familiar em 35,4% entre 618 pacientes com HS, acompanhados ao longo de 8 anos (SARTORIUS et al., 2009) (CANOUI-POITRINE et al., 2013). Outro trabalho, publicado em 2015, com dados de 24 países de todos os continentes, exceto Antártica, descreveu história familiar em 24% dos pacientes com HS (SAUNTE et al., 2015).

Na atualidade, ainda não há indicação para a realização de exame genético de rotina em pacientes com a doença, mas a identificação da forma familiar é importante para o aconselhamento. Neste caso, os enfermos devem ser orientados a manter um maior nível de atenção para a identificação precoce de outros familiares acometidos, para que tenham a oportunidade de buscar o tratamento precocemente.

O agravamento dos sintomas com calor e/ou atrito foi referida por 44,3% dos pacientes. Inflamação subclínica, perda de suporte mecânico para a unidade pilossebácea, combinados com o estresse mecânico nas áreas de dobras, sobretudo em pacientes obesos, onde o atrito é mais acentuado, são hipóteses já discutidas na literatura para explicar a ocorrência, como referido por muitos pacientes (BOER; JEMEC, 2021). Por esse motivo, os pacientes devem ser alertados a evitar o uso de roupas que apertem as áreas afetadas e, quando há presença de lesões nas áreas genital, perineal e nádegas, a evitar andar de bicicleta e moto. Além disso, os obesos devem perder peso, entre outras razões, para a diminuição do atrito em áreas de dobras corporais.

Entre as participantes do sexo feminino em idade reprodutiva, 30,2% relataram piora dos sintomas no período pré-menstrual, e 28,1% das participantes do sexo feminino, em todas as idades, apresentaram hirsutismo. O achado reforça dados já descritos e a possibilidade de influência hormonal sobre a doença (COLLIER et al., 2020).

O tabagismo atual ou prévio foi referido por 27,8% dos pacientes e 8,9% relataram uso de drogas ilícitas, principalmente, *cannabis*. Outras drogas, citadas isoladamente, incluíram loló (mistura de clorofórmio, éter e álcool etílico), craque e cocaína.

A HS é considerada doença associada ao tabagismo (ZOUBOULIS et al., 2020). Cinco estudos transversais da Europa, América do Sul e Turquia observaram frequências significativamente mais altas de tabagismo autorreferido entre pacientes com HS em comparação com indivíduos controles, com prevalências em HS variando de 17,9% a 88,9% (GARG et al., 2021).

No Brasil, em 2019, 12,8% das pessoas eram usuárias de tabaco, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a). Assim, os dados que a atual pesquisa demonstra tendem a aceitar a hipótese da associação do tabagismo com o HS. Essa constatação deve alertar os profissionais de saúde para que informem os pacientes sobre a importância de não fumarem, como medida auxiliar no tratamento.

Quanto ao uso de drogas ilícitas, pacientes com HS são vulneráveis a transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e substâncias psicoativas, como álcool, *cannabis*, opióides e outras. O fato de a HS ser condição crônica e recorrente com lesões dolorosas, inestéticas e fétidas, provavelmente favorece a procura dessas substâncias (GARG et al., 2021) (NGUYEN et al., 2021). Esse aspecto não pode ser negligenciado pelos profissionais envolvidos na assistência a esses enfermos.

Da mesma forma, outros transtornos psiquiátricos afetam, com frequência, os doentes com HS. No presente estudo, 13,5% dos pacientes relataram depressão e 42,7% ansiedade. Os efeitos físicos e psicológicos resultantes da doença podem incapacitar alguns e levar a sentimentos de constrangimento com subsequente isolamento social em muitos outros. Também já foi observado que a gravidade da doença, o número de dias com lesões, o número de surtos durante o último mês e o acometimento da área anogenital se correlacionaram, significativamente, com os escores que medem a intensidade da depressão (MILLER; MCANDREW; HAMZAVI, 2016).

Além disso, supõe-se que níveis elevados de marcadores inflamatórios, como PCR, TNF- α , IL-1 e IL-6, que são superexpressas em pacientes com HS, podem desempenhar um papel adicional no desenvolvimento da depressão (MATUSIAK, 2020). A prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com HS na literatura é variável. São descritas taxas de prevalências de depressão de 5,9% a 48,1%. Alguns desses estudos utilizaram critérios de pontuação padronizados para condição (MILLER; MCANDREW; HAMZAVI, 2016) (INGRAM, 2020).

Vale salientar que, no presente estudo, foram empregadas apenas as perguntas “você tem ou teve diagnóstico médico de depressão?” e “já tem ou já teve diagnóstico médico de ansiedade ou percebe que tem ansiedade suficiente para comprometer sua qualidade de vida, interferindo na sua rotina diária?” O fato de não terem sido utilizados formulários de pontuação específicos, padronizados e validados para as duas condições, é uma falha metodológica que faz questionar a confiabilidade dos resultados encontrados.

Dos pacientes da atual casuística, 2,2% referiram ideias suicidas. Um estudo de coorte recente, com 7.732 pacientes dinamarqueses com HS, encontrou risco significativamente elevado de suicídio entre os participantes, que permaneceu aumentado mesmo após o ajuste para fatores de confusão como idade, sexo, nível socioeconômico, tabagismo, abuso de álcool e consumo de saúde (THORLACIUS et al., 2018) (MATUSIAK, 2020). Os atuais achados reforçam a influência negativa da doença nas vidas dos pacientes.

É reconhecida a associação de HS com outras manifestações de oclusão folicular, como acne, foliculite abscedante e cisto pilonidal (MILLER; MCANDREW; HAMZAVI, 2016). Neste estudo, foram identificados 41,4% de pacientes com de história pregressa de acne, cicatrizes de acne ou acne ativa. Diagnóstico clínico de foliculite abscedante foi estabelecido em 6,7% dos participantes, e de cisto pilonidal em 14,9%. Dois pacientes (2,2%) apresentaram critérios para a tríade da oclusão folicular (HS, acne e foliculite abscedante), e nenhum fechou critérios para a tétrede.

Três pacientes (3,3%) relataram história compatível ou apresentaram lesões compatíveis com psoríase ao exame físico. Psoríase e HS, ambas doenças inflamatórias crônicas da pele, embora manifestem-se de maneira diferente, compartilham diversas características patogênicas, como desregulação da função dos queratinócitos, uma assinatura de IFN tipo I e superativação da via da IL-17 (FLETCHER et al., 2020) (CAZZANIGA et al., 2021).

Não houve relato, nem dados de história clínica ou achados do exame clínico, que levantassem suspeitas de doença de Crohn.

Houve apenas uma suspeita de câncer de pele não melanoma em área de HS, que foi descartado através de exame histopatológico.

Outro paciente apresentou lesão suspeita de PG em bolsa escrotal, que foi submetida à biópsia. A distinção na histologia entre PG e HS em área de ulceração, dificilmente é possível. Ambas apresentam infiltrado neutrofílico e, nesse caso em particular, como esperado, o exame não foi capaz distinguir entre as duas hipóteses diagnósticas. Sendo assim, por consenso entre dermatologistas da equipe, o diagnóstico foi estabelecido como ulceração secundária à HS.

Duas pacientes tinham história prévia de feridas de longa duração e apresentavam cicatrizes residuais, uma em mama, a outra em abdome e membros inferiores, que levantaram suspeitas de PG. Porém, pelo fato de os dados da história serem inespecíficos e pela impossibilidade da obtenção de documentos comprobatórios, não foi possível a constatação do diagnóstico.

Quatro participantes (4,5%) referiram ter artrite, entre as quais, uma de origem lúpica, duas reumatóides e uma não especificada. Infelizmente, não foram obtidos dados mais aprofundados sobre esse último caso até a finalização deste trabalho.

Dois participantes deste estudo (2,2%) tinham SD. A possível associação de HS com SD foi proposta pela primeira vez em 1977. Suspeita-se que a associação seja atribuída à expressão anormal da proteína precursora de amilóide (APP). A APP atua na atividade dos queratinócitos e pode desempenhar um papel na obstrução folicular. O gene que a codifica está localizado no cromossomo 21. Além disso, os receptores APP e Notch são substratos competitivos para a γ -secretase. A diminuição no processamento do segundo receptor pode ser especulada como a causa da sinalização Notch prejudicada e, conseqüentemente, da HS nesses pacientes (GASPARIC; THEUT RIIS; JEMEC, 2017).

Um participante (1,1%), do presente estudo, teve o diagnóstico da DDD. Este paciente é o probando da família selecionada para estudo genético, que será apresentado no tópico 5.2.

Dois pacientes (2,2%) desta casuística informaram ser portadores de HIV em tratamento (Tabela 1). Uma publicação recente sugere que os pacientes com HIV são mais propensos a ter um diagnóstico concomitante de HS. Acredita-se que o HIV ative o sistema imunológico de forma persistente devido ao aumento da estimulação pelo vírion e outros produtos do gene viral. A infecção pelo HIV também está associada ao aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-18, também observados na HS. IL-6 e IL-8 promovem a expressão de Th 17/IL-17, via conhecida na patogênese da HS (DENG; WANG; ARMSTRONG, 2020).

Na atual casuística, 36,4% dos enfermos apresentaram acantose nigricans (AN). AN é considerada um marcador clínico de resistência insulínica, sendo a manifestação cutânea mais comum da obesidade (UZUNCAKMAK; AKDENIZ; KARADAG, 2018).

Pacientes com HS apresentam risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares importantes. Os fatores de risco cardiovascular, como DM, dislipidemia, obesidade, HAS e SM são as principais comorbidades da entidade em estudo (DAUDEN et al., 2018). Da mesma forma, também foi demonstrado que várias comorbidades relacionadas à obesidade, incluindo HAS, estão independentemente associadas a maiores chances de desenvolver HS, mesmo após

o ajuste para todas as outras comorbidades, incluindo obesidade (SHLYANKEVICH et al., 2014).

Estudo francês de caso-controle abrangendo 80 pacientes com HS e 100 pacientes sem HS, atendidos em ambiente hospitalar, encontrou 40% de SM no grupo caso e 13% no grupo controle e a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0.001$) (SABAT et al., 2012).

Nesta casuística, 30% dos participantes apresentaram diagnóstico de HAS e 35,1% de DM. Foram identificados também 28,2% de casos de sobrepeso e 57,6% de obesidade. Foi possível avaliar critérios clínicos e laboratoriais de SM em 77 dos 90 pacientes. Dentre os 77, 35,1% fecharam critérios para SM.

Os achados até então descritos reforçam a importância de se avaliar os pacientes com HS não apenas pelo ponto de vista dermatológico e a necessidade de estabelecimento de equipe multidisciplinar na assistência aos enfermos.

O cruzamento dos dados da tabela 1 e o sexo mostra associação estatisticamente significativa apenas nas variáveis “**Ansiedade**” ($p = 0,030$) e “**Foliculite abscedante**” ($p = 0,031$). Não foram encontradas informações sobre estes assuntos na literatura. Estudos são necessários para a melhor compreensão destes achados.

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas da hidradenite supurativa, distribuídas por sexo, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Variáveis	Total n (%)	Sexo		p-valor
		Masculino n (%)	Feminino n (%)	
Parentes de 1º grau com HS				
Sim	14 (15,9)	5 (14,3)	9 (17,0)	0,735 ^A
Não	74 (84,1)	30 (85,7)	44 (83,0)	
Piora com suor e/ou atrito				
Sim	39 (44,3)	15 (45,5)	24 (43,6)	0,868 ^A
Não	49 (55,7)	18 (54,5)	31 (56,4)	
Piora pré-menstrual				
Sim	16 (30,2)	0 (0,0)	16 (32,0)	0,545 ^B
Não	37 (69,8)	3 (100,0)	34 (68,0)	
Tabagista ou ex-tabagista				
Sim	25 (27,8)	13 (37,1)	12 (21,8)	0,114 ^A
Não	65 (72,2)	22 (62,9)	43 (78,2)	

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas da hidradenite supurativa, distribuídas por sexo, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

(continua)

Variáveis	Total n (%)	Sexo		p-valor
		Masculino n (%)	Feminino n (%)	
Usuário de drogas atualmente ou no passado				
Sim	8 (8,9)	6 (17,1)	2 (3,6)	0,052 ^B
Não	82 (91,1)	29 (82,39)	53 (96,4)	
Hirsutismo				
Sim	16 (28,1)	0 (0,0)	16 (29,1)	1,000 ^B
Não	41 (71,9)	2 (100,0)	39 (70,9)	
Acne atual ou no passado				
Sim	36 (41,4)	15 (45,5)	21 (38,9)	0,546 ^A
Não	51 (58,6)	18 (54,5)	33 (61,1)	
Cisto Pilonidal				
Sim	13 (14,9)	5 (15,2)	8 (14,8)	1,000 ^B
Não	74 (85,1)	28 (84,8)	46 (85,2)	
Psoríase				
Sim	3 (3,3)	0 (0,0)	3 (5,5)	0,279 ^B
Não	87 (96,7)	35 (100,0)	52 (94,5)	
Distúrbio Bipolar				
Sim	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,8)	1,000 ^B
Não	89 (98,9)	35 (100,0)	54 (98,2)	
Depressão				
Sim	12 (13,5)	3 (8,6)	9 (16,7)	0,352 ^B
Não	77 (86,5)	32 (91,4)	45 (83,3)	
Ansiedade				
Sim	38 (42,7)	10 (28,6)	28 (51,9)	0,030^A
Não	51 (57,3)	25 (71,4)	26 (48,1)	
Foliculite abscedante				
Sim	6 (6,7)	5 (14,3)	1 (1,8)	0,031^B
Não	84 (93,3)	30 (85,7)	54 (98,2)	
Intolerância à lactose				
Sim	4 (4,4)	1 (2,9)	3 (5,5)	1,000 ^B
Não	86 (95,6)	34 (97,1)	52 (94,5)	

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas da hidradenite supurativa, distribuídas por sexo, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

(continua)

Variáveis	Total n (%)	Sexo		p-valor
		Masculino n (%)	Feminino n (%)	
Síndrome de Down				
Sim	2 (2,2)	2 (5,7)	0 (0,0)	0,149 ^B
Não	88 (97,8)	33 (94,3)	55 (100,0)	
Artrite				
Sim	4 (4,5)	1 (2,9)	3 (5,6)	1,000 ^B
Não	84 (95,5)	33 (97,1)	51 (94,4)	
HIV				
Sim	2 (2,2)	1 (2,9)	1 (1,8)	1,000 ^B
Não	88 (97,8)	34 (97,1)	54 (98,2)	
Acantose nigricans				
Sim	32 (36,4)	9 (26,5)	23 (42,6)	0,126 ^A
Não	56 (63,6)	25 (73,5)	31 (57,4)	
Doença de Dowling Degos				
Sim	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,8)	1,000 ^A
Não	89 (98,9)	35 (100,0)	54 (98,2)	
Diabetes mellitus				
Sim	12 (13,3)	5 (14,3)	7 (12,7)	1,000 ^B
Não	78 (86,7)	30 (85,7)	48 (87,3)	
Hipertensão				
Sim	27 (30,0)	8 (22,9)	19 (34,5)	0,238 ^A
Não	63 (70,0)	27 (77,1)	36 (65,5)	
Síndrome metabólica				
Sim	27 (35,1)	10 (37,0)	17 (34,0)	0,790 ^A
Não	50 (64,9)	17 (63,0)	33 (66,0)	
IMC				
Eutrófico	12 (14,1)	4 (12,1)	8 (15,4)	0,190 ^A
Sobrepeso	24 (28,2)	13 (39,4)	11 (21,2)	
Obesidade	49 (57,7)	16 (48,5)	33 (63,5)	

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas da hidradenite supurativa, distribuídas por sexo, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Variáveis	Total n (%)	Sexo		p-valor
		Masculino n (%)	Feminino n (%)	
		Média ± DP	Média ± DP	
Idade na primeira consulta	32,7 ± 13,4	31,2 ± 13,6	33,7 ± 13,4	0,404 ^C
Idade no diagnóstico	30,1 ± 12,4	27,6 ± 11,3	31,7 ± 12,9	0,128 ^C
	Mediana (Q1; Q3)	Mediana (Q1; Q3)	Mediana (Q1; Q3)	
Idade no início da doença	18,0 (14,8; 30,0)	18,0 (15,0; 30,0)	19,0 (14,0; 30,0)	0,957 ^D
Tempo até o diagnóstico	4,0 (2,0; 10,0)	4,0 (1,0; 6,0)	5,0 (2,0; 12,0)	0,063 ^D

(A) Qui-Quadrado (B) Exato de Fisher (C) t Student (D) Mann-Whitney

Fonte: Elaborado pela autora

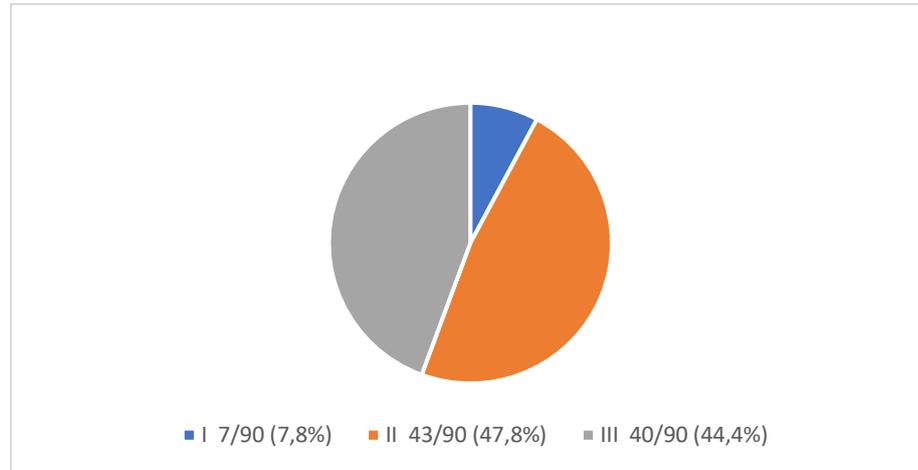
5.1.2 Gravidade da HS e a relação com os achados clínicos e epidemiológicos

De acordo com o critério de Hurley, 7,8% dos pacientes deste estudo foram classificados em estágio I, 47,8% em estágio II e 44,4%, em estágio III (Gráfico 1).

Os achados discordam dos da literatura, que descreve o estágio I de Hurley como o mais comum, correspondendo a, aproximadamente, 68% dos casos de HS. Os estágios II e III correspondem a, cerca de, 28% e 4%, respectivamente (VAN DER ZEE; JEMEC, 2015).

A discrepância se deve, provavelmente, ao fato de a presente pesquisa ter sido realizada em um ambulatório de referência para HS, localizado em um serviço de assistência de nível terciário, para onde são, normalmente, encaminhados os casos mais graves e de mais difícil manejo.

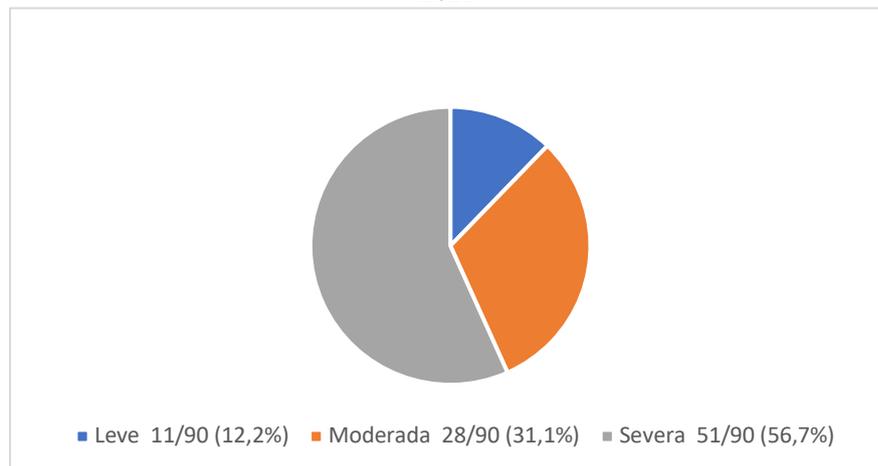
Gráfico 1 - Distribuição, pelo escore de Hurley, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Elaborado pela autora

Pelo critério IHS4, mais da metade (56,7%) dos pacientes foi classificada com a forma severa. A forma moderada foi observada em 31,1% dos pacientes e a forma leve, em 12,2% (Gráfico 2). Não foram encontrados na literatura dados sobre a distribuição pela classificação do IHS4.

Gráfico 2 - Distribuição, pela Classificação IHS4, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Elaborado pela autora

Entre as características clínicas e epidemiológicas, a variável “**Usuário de drogas atualmente ou no passado**” foi a única que se correlacionou, de forma significativa, com gravidade da doença, pelo critério de Hurley ($p = 0,003$) (Tabela 2).

Não foram encontrados trabalhos sobre o assunto ora abordado. É de se supor que quanto mais grave a doença, maior o sofrimento e maiores as chances da procura por hábitos que levem à melhora temporária da dor e que tire o foco da atenção para a doença. No entanto, estudos com maior casuística são necessários para confirmar o achado e analisar as possíveis causas para a associação.

Tabela 2 - Relação da gravidade da hidradenite supurativa pelo escore Hurley com os achados clínicos e epidemiológicos, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Variáveis	Hurley			p-valor
	Grau I n (%)	Grau II n (%)	Grau III n (%)	
Parentes de 1º grau com HS				
Sim	1 (14,3)	7 (17,1)	6 (15,0)	0,961 ^A
Não	6 (85,7)	34 (82,9)	34 (85,0)	
Piora com suor e/ou atrito				
Sim	2 (28,6)	17 (41,5)	20 (50,0)	0,516 ^B
Não	5 (71,4)	24 (58,5)	20 (50,0)	
Piora pré-menstrual				
Sim	2 (28,6)	6 (23,1)	8 (40,0)	0,500 ^B
Não	5 (71,4)	20 (76,9)	12 (60,0)	
Tabagista ou ex-tabagista				
Sim	2 (28,6)	10 (23,3)	13 (32,5)	0,642 ^A
Não	5 (71,4)	33 (76,7)	27 (67,5)	
Usuário de drogas atualmente ou no passado				
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (20,0)	0,003 ^B
Não	7 (100,0)	43 (100,0)	32 (80,0)	
Hirsutismo				
Sim	3 (42,9)	4 (13,8)	9 (42,9)	0,051 ^A
Não	4 (57,1)	25 (86,2)	12 (57,1)	
Acne atual ou no passado				
Sim	5 (71,4)	17 (40,5)	14 (36,8)	0,247 ^B
Não	2 (28,6)	25 (59,5)	24 (63,2)	
Cisto Pilonidal				
Sim	0 (0,0)	8 (19,0)	5 (13,2)	0,390 ^A
Não	7 (100,0)	34 (81,0)	33 (86,8)	

Tabela 2 - Relação da gravidade da hidradenite supurativa pelo escore Hurley com os achados clínicos e epidemiológicos, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

(continua)

Variáveis	Hurley			p-valor
	Grau I n (%)	Grau II n (%)	Grau III n (%)	
Psoríase				
Sim	0 (0,0)	3 (7,0)	0 (0,0)	0,407 ^B
Não	7 (100,0)	40 (93,0)	40 (100,0)	
Distúrbio Bipolar				
Sim	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,078 ^B
Não	6 (85,7)	43 (100,0)	40 (100,0)	
Depressão				
Sim	0 (0,0)	5 (11,9)	7 (17,5)	0,420 ^A
Não	7 (100,0)	37 (88,1)	33 (82,5)	
Ansiedade				
Sim	2 (28,6)	20 (47,6)	16 (40,0)	0,581 ^B
Não	5 (71,4)	22 (52,4)	24 (60,0)	
Foliculite abscedante				
Sim	0 (0,0)	2 (4,7)	4 (10,0)	0,650 ^B
Não	7 (100,0)	41 (95,3)	36 (90,0)	
Intolerância à lactose				
Sim	0 (0,0)	3 (7,0)	1 (2,5)	0,724 ^B
Não	7 (100,0)	40 (93,0)	39 (97,5)	
Síndrome de Down				
Sim	0 (0,0)	2 (4,7)	0 (0,0)	0,571 ^B
Não	7 (100,0)	41 (95,3)	40 (100,0)	
Artrite				
Sim	1 (14,3)	2 (4,9)	1 (2,5)	0,369 ^B
Não	6 (85,7)	39 (95,1)	39 (97,5)	
HIV				
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)	0,345 ^B
Não	7 (100,0)	43 (100,0)	38 (95,0)	
Acantose nigricans				
Sim	5 (71,4)	15 (36,6)	12 (30,0)	0,140 ^B
Não	2 (28,6)	26 (63,4)	28 (70,0)	

Tabela 2 - Relação da gravidade da hidradenite supurativa pelo escore Hurley com os achados clínicos e epidemiológicos, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Variáveis	Hurley			p-valor
	Grau I n (%)	Grau II n (%)	Grau III n (%)	
(conclusão)				
Doença de Dowling Degos				
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	0,522 ^B
Não	7 (100,0)	43 (100,0)	39 (97,5)	
Diabetes mellitus				
Sim	0 (0,0)	6 (14,0)	6 (14,0)	0,552 ^A
Não	7 (100,0)	37 (86,0)	34 (85,0)	
Hipertensão				
Sim	3 (42,9)	14 (32,6)	10 (25,0)	0,463 ^B
Não	4 (57,1)	29 (67,4)	30 (75,0)	
Síndrome metabólica				
Sim	0 (0,0)	13 (35,1)	14 (41,2)	0,182 ^B
Não	6 (100,0)	24 (64,9)	20 (58,8)	
IMC				
Eutrófico	0 (0,0)	7 (17,9)	5 (12,8)	0,505 ^B
Sobrepeso	4 (57,1)	10 (25,6)	10 (25,6)	
Obesidade	3 (42,9)	22 (56,5)	24 (61,6)	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Idade na primeira consulta	28,1 ± 9,2	32,6 ± 14,9	33,7 ± 12,4	0,606 ^C
Idade no diagnóstico	28,0 ± 9,2	30,1 ± 13,9	30,6 ± 11,3	0,883 ^C
	Mediana	Mediana	Mediana	
	(Q1; Q3)	(Q1; Q3)	(Q1; Q3)	
Idade no início da doença	27,0 (14,0; 30,0)	16,0 (14,0; 28,0)	20,5 (16,0; 30,0)	0,333 ^D
Tempo até o diagnóstico	4,0 (2,0; 10,0)	4,0 (2,0; 10,0)	5,0 (1,3; 9,8)	0,987 ^D

(A) Qui-Quadrado (B) Exato de Fisher (C) ANOVA (D) Kruskal-Wallis

Fonte: Elaborado pela autora

Os tratamentos previamente utilizados estão detalhados na Tabela 3. A grande maioria dos pacientes referiu história de uso de antibiótico sistêmico (92,2%). A isotretinoína (12,2%), a acitretina (2,2%) e os imunobiológicos (2,2%) também foram usados. Dentre os

procedimentos, 21% relataram já terem sido submetidos a incisão e drenagem de abscesso e, 4%, à infiltração intralesional com corticóide. Dentre os 83 pacientes com Hurley II e III, apenas 18,1% relataram terem sido submetidos à cirurgia parcial ou ampla.

Não houve significância estatística entre nenhum tratamento previamente utilizado e a gravidade da doença, pelo critério de Hurley, no presente estudo.

Na experiência profissional da autora, dermatologista há mais de 20 anos, e frente a um ambulatório especializado em HS num Hospital terciário, há quase três anos, foi possível perceber a grande dificuldade em conseguir tratamento cirúrgico para pacientes com a enfermidade, principalmente, para os casos que exigem excisão ampla, que requerem cicatrização por segunda intenção ou fechamento por grandes retalhos cutâneos.

A cirurgia da HS é pouco priorizada nos serviços públicos de saúde no estado de Pernambuco, e há pequena disponibilidade de profissionais dedicados ao procedimento. Vale ressaltar que, a cirurgia é imperiosa para tratar fístulas epitelizadas, que não regredem com tratamento clínico e, se não excisadas, perpetuam o processo inflamatório, tendem a progredir e a requerer cirurgias cada vez mais extensas e complexas. Ademais, para alguns pacientes com formas graves e extensas, a cirurgia é a única opção eficaz de tratamento.

Tabela 3 - Tratamentos previamente utilizados, distribuídos pelo escore de Hurley, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Variáveis	Total n (%)	Hurley			p-valor
		Grau I n (%)	Grau II n (%)	Grau III n (%)	
ATB sistêmico					
Sim	83 (92,2)	6 (85,7)	38 (88,4)	39 (97,5)	0,224 ^B
Não	7 (7,8)	1 (14,3)	5 (11,6)	1 (2,5)	
Isotretinoína					
Sim	11 (12,2)	0 (0,0)	6 (14,0)	5 (12,5)	0,893 ^B
Não	79 (87,8)	7 (100,0)	37 (86,0)	35 (87,5)	
Acitretina					
Sim	2 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,5)	1,000 ^B
Não	88 (97,8)	7 (100,0)	42 (97,7)	39 (97,5)	
Imunobiológico					
Sim	2 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (2,5)	1,000 ^B
Não	88 (97,8)	7 (100,0)	42 (97,7)	39 (97,5)	

Tabela 3 - Tratamentos previamente utilizados, distribuídos pelo escore de Hurley, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Variáveis	Total n (%)	Hurley			p-valor
		Grau I	Grau II	Grau III	
		n (%)	n (%)	n (%)	
(conclusão)					
Incisão e drenagem de abscessos					
Sim	21 (23,3)	1 (14,3)	6 (14,0)	14 (35,0)	0,065 ^A
Não	69 (76,7)	6 (85,7)	37 (86,0)	26 (65,0)	
Infiltração Intralesional					
Sim	4 (4,4)	0 (0,0)	1 (2,3)	3 (7,5)	0,531 ^B
Não	86 (95,6)	7 (100,0)	42 (97,7)	37 (92,5)	
Cirurgia (Hurleys II e III)					
Sim	15 (18,1)	---	9 (20,9)	6 (15,0)	0,483 ^A
Não	68 (81,9)	---	34 (79,1)	34 (85,0)	

(A) Qui-Quadrado (B) Exato de Fisher (*) Não Aplicável

Fonte: Elaborado pela autora

A topografia das lesões dos pacientes deste estudo está descrita na Tabela 4.

As regiões acometidas foram: axilar (91,1%), inguinal (46,7%), genital (30%), glútea (21,1%), mamária (18,9%), perineal (17,8%), e perianal (11,1%). A variável “Outras regiões”, que abrangeu região cervical, tórax e abdome, apresentou 6,7% de acometimento. A maioria dos pacientes, 64,4%, apresentou o acometimento de duas ou mais regiões (Tabela 4).

Assim como ocorre na Itália, França e Austrália, na atual casuística, as axilas e a região inguinal foram as áreas mais afetadas (BIANCHI et al., 2019) (CALAO et al., 2018) (CANOUI-POITRINE et al., 2009).

Neste estudo, foi marcante, no sexo masculino, o acometimento perineal ($p = 0,007$) e em “outras regiões” ($p = 0,025$). Na literatura, há relatos de associação com a região glútea (BIANCHI et al., 2019).

Observou-se também, no presente estudo, que a região mamária foi mais afetada no sexo feminino ($p = 0,002$) (Tabela 4). Este achado está alinhado com o que é descrito em outras publicações (ZOUBOULIS et al., 2015b) (BIANCHI et al., 2019).

Neste trabalho, não foi encontrada significância estatística entre a localização das lesões e a gravidade da doença, pelo critério de Hurley. Estas informações não estão expostas em tabela.

Tabela 4 - Percentual de acometimento das regiões corporais, distribuído pelo sexo, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Regiões acometidas	Total n (%)	Sexo		p-valor
		Masculino n (%)	Feminino n (%)	
Perineal				
Sim	16 (17,8)	11 (31,4)	5 (9,1)	0,007^A
Não	74 (82,2)	24 (68,6)	50 (90,9)	
Perianal				
Sim	10 (11,1)	6 (17,1)	4 (7,3)	0,178 ^B
Não	80 (88,9)	29 (82,9)	51 (92,7)	
Genital				
Sim	27 (30,0)	12 (34,3)	15 (27,3)	0,479 ^A
Não	63 (70,0)	23 (65,7)	40 (72,7)	
Mamária				
Sim	17 (18,9)	1 (2,9)	16 (29,1)	0,002^A
Não	73 (81,1)	34 (97,1)	39 (70,9)	
Glútea				
Sim	19 (21,1)	10 (28,6)	9 (16,4)	0,167 ^A
Não	71 (78,9)	25 (71,4)	46 (83,6)	
Inguinal				
Sim	42 (47,2)	21 (60,0)	21 (38,9)	0,051 ^A
Não	47 (52,8)	14 (40,0)	33 (61,1)	
Axilar				
Sim	82 (91,1)	30 (85,7)	52 (94,5)	0,253 ^B
Não	8 (8,9)	5 (14,3)	3 (5,5)	
Outras regiões				
Sim	9 (10,0)	7 (20,0)	2 (3,6)	0,025^B
Não	81 (90,0)	28 (80,0)	53 (96,4)	
Número de regiões afetadas				
1	32 (35,6)	11 (31,4)	21 (38,2)	0,514 ^A
2 ou mais	58 (64,4)	24 (68,6)	34 (61,8)	

(A) Qui-Quadrado (B) Exato de Fisher
Fonte: Elaborado pela autora

5.1.3 Gravidade da doença e a relação com o impacto na qualidade de vida e com a intensidade da dor

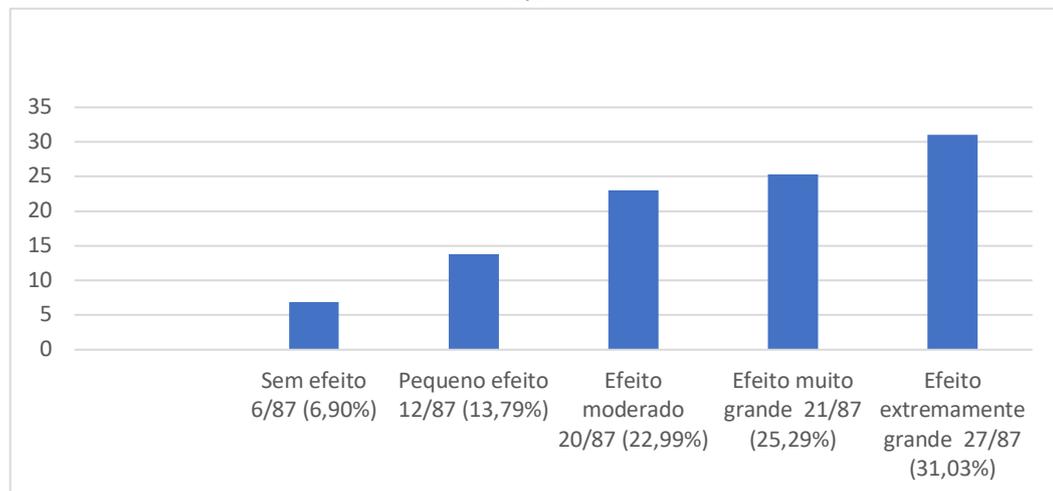
A maioria dos participantes, 87%, respondeu ao questionário do DLQI. A média da pontuação foi de 14,42 ($\pm 11,46$).

A análise da pontuação (Gráfico 3) demonstrou: sem efeito em 6,90%; pequeno efeito em 13,79%; efeito moderado em 22,99%; efeito muito grande em 25,29%; e efeito extremamente grande em 31,03%. O total dos casos que apresentaram efeito moderado a extremamente grande correspondeu a quase 80% dos participantes.

Os achados reforçam os de outros estudos. Na literatura, a média do DLQI varia entre 8,3 e 12,7 pontos (MATUSIAK, 2020). Segundo Matusiak, Bieniek e Szepietowsky, o impacto da HS na QV é grande ou extremamente grande em quase 60% dos pacientes. É mais pronunciado do que em outras dermatoses sabidamente causadoras de sofrimento como psoríase, dermatite atópica, acne vulgar, alopecia, doença de Darier, doença de Hailey-Hailey e urticária crônica. (MATUSIAK; BIENIEK; SZEPIETOWSKI, 2010),

Dor intensa, prurido, drenagem de secreção purulenta, odor desagradável, aspecto desfigurado das regiões afetadas, efeito negativo na imagem corporal, constrangimento, restrição na escolha de roupas e a cronicidade da condição são algumas das causas para a grande repercussão emocional observada. Ademais, dois terços dos pacientes relatam consequências profundas na vida sexual e, frequentemente, a doença não responde bem aos tratamentos disponíveis (SENTHILNATHAN et al., 2019).

Gráfico 3 - Impacto na qualidade de vida, pelo DLQI, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

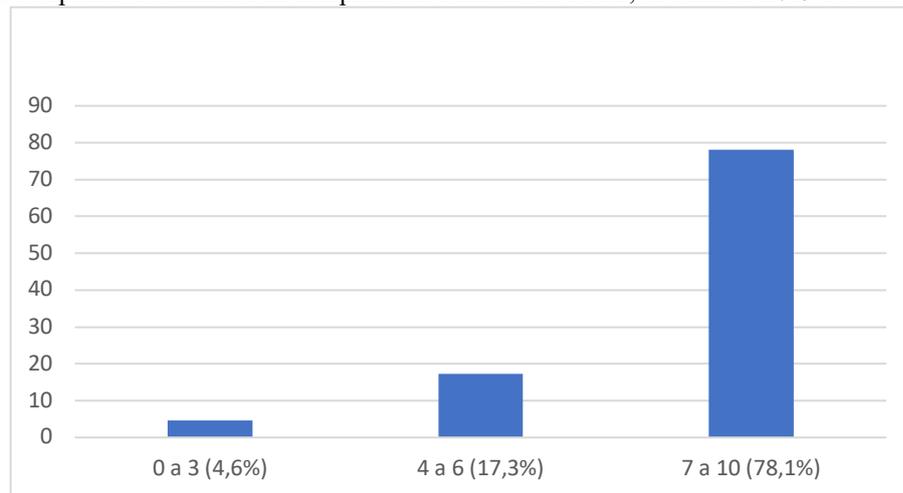


Fonte: Elaborado pela autora

A média da pontuação pelo VAS no presente estudo foi de 8,17 ($\pm 2,29$) e a distribuição da pontuação está ilustrada no Gráfico 4. Assim como observado no DLQI, chamou a atenção que o VAS foi maior ou igual a sete pontos em quase 80% dos casos.

A HS é uma doença crônica e a dor, comumente, se exacerba durante os surtos de agudização. É mencionada por, cerca de, 97% dos pacientes com HS, com média entre 4,5 e 4,6 (MATUSIAK, 2020). Os achados desta pesquisa confirmam a dor como característica marcante da doença, mas com média do VAS bem maior do que a referida na literatura. Uma possibilidade para esta diferença é que alguns pacientes tenham respondido ao VAS baseados na dor durante os períodos de agudização, e não no dia da entrevista. A hipótese não elimina a importância da dor na HS, mas, nos próximos estudos, este aspecto terá que ser mais bem observado, para que a obtenção de dados seja mais fidedigna.

Gráfico 4 - VAS, por faixa de pontuação, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Elaborado pela autora

A tabela 5 descreve a relação do DLQI e do VAS com a gravidade da doença, tanto pelo critério de Hurley como pelo IHS4.

Foi observada associação, estatisticamente significativa, entre o **DLQI** com a gravidade, tanto pelo **Hurley** ($p = 0,009$) como pelo **IHS4** ($p = 0,001$). O achado reforça o que já está descrito na literatura (CHERNYSHOV et al., 2021) (MATUSIAK, 2020).

O **VAS** também apresentou associação, estatisticamente significativa, com a gravidade da doença, mas apenas pelo critério **IHS4** ($p = 0,006$). Em 2020, Martorell *et al.*, observaram que a média da pontuação do IHS4 foi maior no fenótipo inflamatório do que no folicular, em 197 pacientes com HS (MARTORELL et al., 2020). Em 2021, Marzano *et al.*, observaram uma melhora do DLQI e do VAS, juntamente com a progressão de melhora do IHS4, ao longo do

acompanhamento de pacientes em tratamento com adalimumabe (MARZANO et al., 2021). Posto isto, o fato de o IHS4 refletir melhor a atividade inflamatória da doença e, conseqüentemente a dor, em relação ao Hurley, por contabilizar nódulos, abscessos e fístulas drenantes, poderia explicar o achado do presente estudo. No entanto, Sampogna *et al.* descreveram, em 2021, a associação do VAS com a gravidade da HS não apenas com o IHS4, mas também pelo Hurley e por outros escores. (SAMPOGNA et al., 2021). Neste caso, suspeita-se de que o possível viés na obtenção dos dados do VAS da presente pesquisa, explique a discrepância.

Tabela 5 - Relação da gravidade da hidradenite supurativa pelo escores de Hurley e pela classificação IHS4, com o impacto na qualidade de vida pelo DLQI e com a dor pelo VAS, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

Variáveis	DLQI	VAS
	Média ± DP	Mediana (Q1; Q3)
Hurley		
Grau I	10,3 ± 6,6	8,0 (6,0; 8,0)
Grau II	11,2 ± 8,5	8,0 (6,0; 10,0)
Grau III	16,6 ± 8,0	10,0 (8,0; 10,0)
p-valor	0,009^C	0,073 ^D
IHS4		
Leve	8,4 ± 6,9	6,0 (5,0; 9,0)
Moderada	10,3 ± 7,1	8,0 (6,5; 10,0)
Severa	16,3 ± 8,5	10,0 (8,0; 10,0)
p-valor	0,001^C	0,006^D

(C) ANOVA (D) Kruskal-Wallis

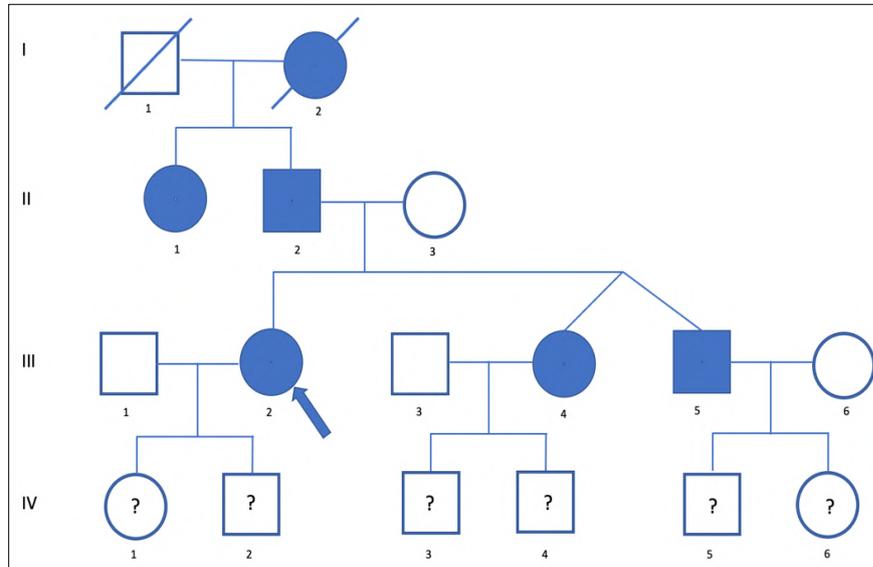
Fonte: Elaborado pela autora

5.2 Casuística familiar: Relato de HS hereditária

5.2.1 Heredograma

O Heredograma da família selecionada para esta análise está na Figura 12 e demonstra um padrão de herança autossômica dominante.

Figura 12 - Heredograma da família com hidradenite supurativa hereditária, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Elaborado pela autora

As informações clínicas e epidemiológicas estão descritas abaixo e na Tabela 6.

Indivíduo I-2

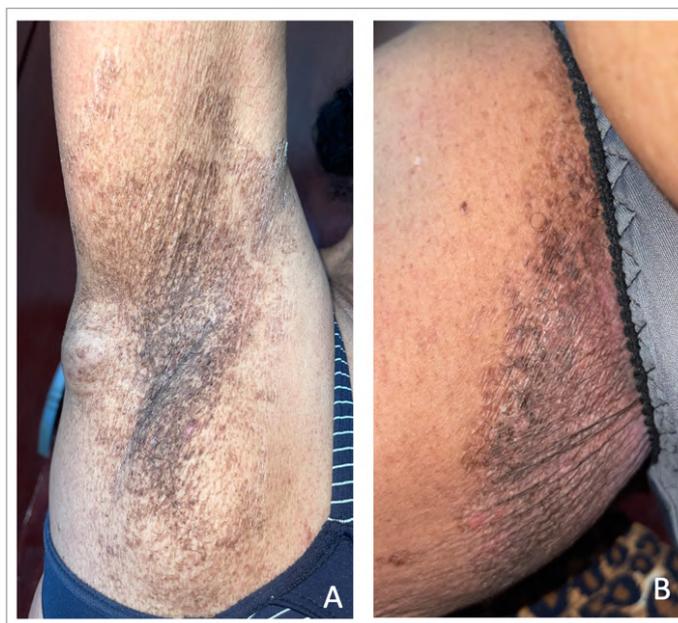
O indivíduo I-2, falecido, do sexo feminino, foi considerado como portador de HS, em virtude de relatos dos familiares.

Indivíduo II-1

O indivíduo II-1, do sexo feminino, com 62 anos, não recordou qual idade tinha no início da HS. Afirmou ter sido informado do diagnóstico de HS, pela primeira vez, no dia da entrevista, em seu domicílio. No entanto, referiu ausência de episódios inflamatórios de HS desde muitos anos antes. Pela história, foi classificada como Hurley I, mas não foram identificadas lesões ativas de HS ao exame físico. Foi observada presença de lesão nodulocística na axila direita, podendo corresponder a cisto epidermóide ou lipoma, mas não foi realizado estudo diagnóstico mais aprofundado. Relatou DM e HAS e negou tabagismo atual ou prévio. Pontuou zero, tanto para o DLQI, quanto para o VAS. Assim como no probando, havia a presença de manchas pigmentadas de padrão reticulado em axilas (Figura 13 - A), região inguinal (Figura 13 - B), vulvar e em face interna das coxas, similar ao padrão observado em

III-2, mas de forma bem mais pronunciada. O diagnóstico de DDD foi firmado através de critérios clínicos (Tabela 6).

Figura 13 - Lesões cutâneas do indivíduo II-1, do estudo intitulado do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Compilado de fotos do acervo da autora

Indivíduo II-2

II-2, do sexo masculino, com 63 anos, IMC 37,52 (obesidade grau II), teve as primeiras lesões aos 17 anos e recebeu o diagnóstico de HS aos 63, no dia da entrevista. Relatou história de DM e HAS e fechou critérios para SM. Relatou história de CEC cutâneo, localizado no limite entre a região inguinal e a bolsa escrotal direitas, excisado em 2018, cujo laudo histopatológico apresentado, confirmou “carcinoma escamoso ulcerado invasivo”.

Foi observada presença de cicatriz atrófica com leve retração tecidual no local referido. Negou tabagismo atual ou prévio. Foi observada presença de nódulos e múltiplos comedões em ambas as axilas (Figura 14 - E); múltiplos cistos cicatrizes cribiformes e comedões no dorso (Figura 14 - D); nódulos e comedões na região dos flancos (Figura 14 - F); nódulos na bolsa escrotal, cisto na face interna da coxa direita; cicatrizes cribiformes no dorso nasal e acima do lábio superior (Figura 14 - B e C). Também foram detectadas manchas hiperocrômicas reticuladas, em dobras axilares (Figura 14 - E) e inguinais e na região da barba (Figura 14 - A), diagnosticadas, através de critérios clínicos, como DDD (Tabela 6).

Figura 14 - Lesões cutâneas do indivíduo II-2, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Compilado de fotos do acervo da autora

Indivíduo II-3 (Controle)

O indivíduo II-3 (Figura 12), do sexo feminino, não possui HS e foi utilizado como controle, neste estudo.

Indivíduo III-2 (Probando)

O probando (Figura 12- seta azul) com idade de 34 anos, sexo feminino, IMC de 27,13 (sobrepeso) referiu os primeiros sinais da doença aos 15 anos e foi diagnosticado aos 33. Relatou ter sido submetido a mais de uma incisão e drenagem de abscessos e feito uso de antibióticos sistêmicos em ciclos curtos. Negou tabagismo atual ou prévio, DM e HAS e referiu piora pré-menstrual, melhora no período gestacional e agravamento do quadro no pós-parto do último filho. Pontuou 10 para o VAS, e 25 para o DLQI.

Foram observados nódulos, túneis interconectados e comedões em ambas as axilas (Figura 15 - A e B) e um abscesso na axila direita (Figura 15 - A); nódulos, comedões, cistos e cicatrizes na face interna das coxas (Figura 15 - D e F) e na região inguinal; hiperqueratose folicular, foliculite superficial e cicatrizes nas nádegas (Figura 15- E) (Tabela 6).

Figura 15 - Lesões cutâneas do indivíduo III-2, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Compilado de fotos do acervo da autora

Foi classificada como Hurley III e IHS4 severa. A presença de orifício não drenante em sulco interglúteo foi avaliada pela proctologia como cisto pilonidal inativo, assintomático. Chamou atenção a presença de manchas pigmentadas de padrão reticulado, em axilas, região inguinal e, especialmente, em grandes lábios (Figura 15 - C), fortemente sugestivas de DDD, além de cicatrizes cribiformes no terço superior do dorso (Figura 15 - G). Optou-se pela realização de biópsia incisional de uma lesão pigmentada, cujo exame histopatológico confirmou o diagnóstico (dados não mostrados).

Indivíduo III-4

III-4, 33 anos, sexo feminino, relatou início da doença aos 15 anos e recebeu o diagnóstico aos 32. Referiu realização de incisão e drenagem de abscessos em algumas ocasiões e uso prévio de antibióticos sistêmicos em ciclos curtos. Negou piora pré-menstrual, tabagismo, DM, HAS e relatou história de acne na adolescência.

Observou-se a presença de nódulos inflamatórios e comedões nas axilas (Figura 16 - B); cistos, comedões, e cicatrizes atróficas nas regiões inter e inframamárias (Figura 16 - A); pápulas foliculares, foliculite, comedões e cicatrizes na região glútea; nódulos na região perianal; e cistos, de 3 a 5 cm de diâmetro, sobretudo nas coxas (Figura 16 - C). O cisto da Figura 16 - C foi excisado e o laudo histopatológico revelou cisto epidermóide (dados não

mostrados) (Tabela 6). Não foi possível determinar, pelo exame clínico, a presença de fistulas, e o participante foi classificado pelo critério de Hurley como estágio I.

Figura 16 - Lesões cutâneas e histologia do indivíduo III-4, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Compilado de fotos do acervo da autora (A - D). A foto E foi cedida por Daniela Takano.

À semelhança de III-2, foi identificado orifício não drenante em sulco interglúteo, avaliado pela proctologia como cisto pilonidal inativo, assintomático. Também teve evidenciadas manchas sugestivas de DDD na região inguinal e na face interna das coxas (Figura 16 - D) e concordou com a realização de biópsia incisional na região, que foi realizada no local marcado na mesma figura. O exame histopatológico evidenciou a presença de projeções digitiformes da epiderme, com adelgaçamento da porção suprapapilar, formando estruturas que se assemelham a “chifre de veado”, associada a dilatação infundibular e hiperpigmentação melânica. Os achados confirmaram a suspeita clínica de DDD (Figura 16 - E).

Indivíduo III-5

O indivíduo III-5, do sexo masculino, 33 anos, IMC 33,22 (obesidade I) referiu início da doença aos 15 anos e diagnóstico no dia da entrevista. Negou uso prévio de tratamentos sistêmicos ou cirúrgicos, mas se submeteu a sessões de incisão e drenagem. Relatou tabagismo e HAS, e negou DM. A única área afetada pela HS foram as axilas direita (Figura 17 - A) e

esquerda (Figura 17 - B), onde foram detectados nódulos e cicatrizes atróficas. Não se observou, pelo exame físico, a presença de fistulas. Foi classificado como Hurley I e IHS4 leve. O exame físico identificou orifício não drenante em sulco interglúteo, que foi considerado cisto pilonidal inativo, assintomático. A exemplo dos demais familiares estudados, foram observadas manchas hipercrômicas de padrão reticulado nas axilas (Figura 17 - A e B) e na região inguinal, e foram consideradas como DDD. Foram identificadas também cicatrizes cribiformes no dorso nasal e na região acima do lábio superior (Figura 17 - C) (Tabela 6).

Figura 17 - Lesões cutâneas do indivíduo III-5, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021



Fonte: Compilado de fotos do acervo da autora

Indivíduos da geração IV

O indivíduo IV-4, do sexo masculino e com 15 anos de idade, relatou história de lesões inflamatórias localizadas na face e no dorso, desde os 12 anos. A inspeção revelou a presença de pápulas eritematosas, pústulas, pequenos nódulos, cicatrizes atróficas e comedões abertos simples e de dupla saída (pseudocomedões) em toda extensão do dorso, até a região lombossacral e na face. Foi observada também, uma lesão linear na região lombar direita, abaixo da linha da cintura, podendo corresponder a fistula ou a cicatriz. Tais achados podem ocorrer tanto em HS no subtipo conglobata (VAN DER ZEE; JEMEC, 2015), como em acne, e sabe-se também que as duas condições podem coexistir. No entanto, até o fechamento deste trabalho, o paciente não preencheu critérios para o diagnóstico de HS, que inclui o acometimento de áreas corporais de dobras (Tabela 6).

Os demais indivíduos da geração IV não fecharam critérios para HS. É possível que não tenham ainda atingido a idade para o desenvolvimento. Os pais foram alertados para que os observem, atentamente, para o possível surgimento de lesões de HS.

Tabela 6 - Características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos afetados na casuística familiar com hidradenite supurativa hereditária, do estudo intitulado Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hidradenite supurativa atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE, de abril de 2019 a outubro de 2021

	II-1	II-2	III-2	III-4	III-5
Sexo	F	M	F	F	M
Idade na primeira consulta	62	63	34	33	33
Idade no início dos sintomas	*	17	15	15	15
Idade no diagnóstico	63	63	33	32	33
Tempo até o diagnóstico	N/A	46	18	17	18
Hurley	I	I	III	I	I
IHS4	Leve	Moderada	Severa	Severa	Leve
DLQI	*	*	25	22	0
VAS	*	*	10	7	0
Tabagismo	Não	Não	Não	Não	Sim
Sobrepeso/Obesidade	*	Sim	Sim	Sim	Sim
DM	Sim	Sim	Não	Não	Não
HAS	Sim	Sim	Não	Não	Sim
SM	*	Sim	Não	*	*
Cisto pilonidal	*	*	Sim	Sim	Sim
DDD	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: *Não avaliado

Fonte: Elaborado pela autora

Todos os cinco indivíduos afetados pela HS tinham também DDD. Três tiveram diagnóstico de cisto pilonidal inativo assintomático, e dois não foram avaliados para esta condição. Três relataram HAS e dois, DM. Quatro apresentaram sobrepeso/obesidade e um não foi avaliado. Quatro referiram o início dos sintomas na segunda década de vida e um não soube informar. Um caso desenvolveu CEC em bolsa escrotal. Três indivíduos demonstraram padrão folicular com a presença de múltiplos comedões e cistos em regiões como axilas, dorso, inguinal e glútea (Tabela 6).

5.2.2 Estudo genético

Foi realizado sequenciamento completo do exoma (WES) em três indivíduos da família, dois indivíduos afetados (III-2 e III-4) e um não afetado (II-3) (Figura 12). Foi identificada uma

nova mutação *nonsense* no gene *NCSTN*, c.T131A:p.L44X. O sequenciamento de Sanger confirmou a segregação desta mutação em todos os membros afetados da família.

A fim de estudar o papel dessa mutação, a equipe isolou células da bainha radicular externa de folículos pilosos dos dois pacientes afetados e do controle, para analisar a expressão do RNAm e da proteína NCSTN. Nesse sentido, foram utilizados PCR em tempo real (qPCR) e Western Blot, respectivamente. Observou-se que, o códon de parada prematura, causou haploinsuficiência de NCSTN nos indivíduos afetados. Este achado foi apresentado, em pôster (ANEXO C), na última Conferência Europeia de HS, sediada em Berlim-Alemanha, em fevereiro de 2022.

Em 2020, Gargovich *et al.* publicaram uma nova mutação no gene *NCSTN*, em um paciente com a associação HS familiar e DDD. Até então, segundo os autores, na DDD isolada e na associação HS/DDD havia apenas relatos de mutações no gene *PSENEN*. A alteração descrita no estudo foi uma mutação *nonsense*, causada por uma variação de nucleotídeo único (SNV) no exon 15, NM_015331!2:c.1747C>T, codificando um códon de parada prematura, associada a um número reduzido de subunidades críticas da γ -secretase (GARCOVICH *et al.*, 2020).

Também em 2020, uma equipe brasileira do Rio de Janeiro, descreveu um caso familiar de HS/DDD com *downregulation* da via Notch1/NCSTN, avaliado através de extração de RNA de fragmentos de pele de lesão com HS e DDD (CORTEZ CARDOSO PENHA *et al.*, 2020).

A DDD é um distúrbio pigmentar reticulado raro, que também tem sido associado à sinalização Notch deficiente. Uma possível ligação entre HS/DDD, doenças aparentemente diferentes, tem sido especulada (GARCOVICH *et al.*, 2020). Há poucas publicações sobre a associação DDD e HS. Os achados genéticos nelas descritos apoiam a ideia de que mutações nos inibidores da γ -secretase podem estar subjacentes ao desenvolvimento concomitante das duas condições (AGUT-BUSQUET *et al.*, 2019).

Os relatos de mutações no gene *PSENEN* em pacientes que sofrem tanto de DDD isolada, como da associação HS/DDD, e, mais recentemente no gene *NCSTN* na associação HS/DDD, parecem confirmar a suspeita. (GARCOVICH *et al.*, 2020).

A mutação no gene *NCSTN* em pacientes com a associação HS familiar/DDD encontrada no presente estudo, salvo avaliação mais aprofundada, é o segundo achado de mutação no gene *NCSTN* em pacientes com DDD, reforçando os achados de Gargovich *et al.* e de Cortez Cardoso Penha *et al.*, da associação da haploinsuficiência da proteína NCSTN com o distúrbio pigmentar observado na DDD.

6 CONCLUSÕES

No presente estudo, o perfil da HS mais encontrado foi de mulheres com sobrepeso/obesidade, com início da doença entre a segunda e quarta décadas de vida e a ocorrência familiar foi de 15,9%. As principais comorbidades encontradas foram ansiedade, SM e HAS e verificou-se mais casos de ansiedade e foliculite abscedante no sexo masculino.

A demora para o diagnóstico da HS e o impacto negativo da doença na qualidade de vida dos doentes, fatos relatados mundialmente por todos que estudam a doença, também foram marcantes nesta casuística. E o comprometimento na qualidade de vida se correlacionou com a gravidade da condição. Além disso, poucos pacientes com indicação de tratamento cirúrgico para HS tiveram acesso ao procedimento.

Por fim, a identificação de uma nova mutação no gene *NCSTN* em uma família com HS hereditária com padrão de herança autossômico dominante, associada à DDD, poderá colaborar com estudos futuros sobre a patogenia da HS e da associação HS/DDD.

Algumas limitações podem ter interferido nos resultados 1) Viés de seleção: Os atendimentos foram realizados em um serviço de referência dermatológica, em um hospital de nível terciário, para onde são encaminhados os casos mais graves; 2) Viés de informação: A aplicação do VAS não deixou claro ao paciente para que pontuasse a dor que sentia naquele dia do primeiro contato. O fato pode ter confundido algum participante a referir a dor sentida durante os períodos de crise, mesmo não estando em crise no momento da consulta. Os dados de ansiedade e depressão não foram colhidos através de instrumentos padronizados e validados.

7 RECOMENDAÇÕES

Para reduzir o tempo que o paciente leva até ser diagnosticado com HS, é fundamental a qualificação dos profissionais que atendem na saúde básica, assim como os de algumas especialidades médicas, especialmente, pediatria, clínica médica, ginecologia, urologia, proctologia, reumatologia, gastroenterologia e cirurgia plástica, para a correta identificação da HS.

Além disso, à nível primário, os profissionais devem ser instruídos para o correto manejo das formas iniciais da doença, como: empregar a terapêutica antibiótica adequadamente; fornecer orientações sobre a correta higiene das áreas afetadas e mudança de hábitos; e pesquisar histórico familiar para orientar que os pacientes com HS observem seus descendentes.

A influência negativa da HS na qualidade de vida dos pacientes é preocupante. Portanto, o acolhimento adequado desses doentes e o uso de instrumentos simples de avaliação como o DLQI e o VAS são fundamentais em todos os níveis da assistência e, sempre que possível, deve-se oferecer suporte psicológico ou psiquiátrico àqueles que tiverem indicação.

O paciente precisa ser seguido no longo prazo, para a identificação de possível tendência à progressão para as formas mais graves da doença, e pelo risco complicações como o desenvolvimento de CEC e de contratatura.

O doente com HS, frequentemente, apresenta comorbidades. Necessita ser assistido de forma abrangente. O acesso à cirurgia da HS é outro aspecto que precisa ser melhorado. Nesse sentido, a formação de equipe multidisciplinar é indispensável para o manejo adequado da doença, e são necessárias estratégias que permitam que se estabeleça um fluxo de referência para o tratamento cirúrgico da HS, em serviços de alta complexidade.

REFERÊNCIAS

- AGUT-BUSQUET, E. et al. Dowling-degos disease and hidradenitis suppurativa. Epidemiological and clinical study of 15 patients and review of the literature. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 99, n. 10, p. 917–918, 2019.
- AKDOGAN, N. et al. Serum amyloid A and C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate are important indicators in hidradenitis suppurativa. **Archives of Dermatological Research**, v. 312, n. 4, p. 255–262, 1 maio 2020.
- ALIKHAN, A. et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 1, p. 91–101, 1 jul. 2019a.
- ALIKHAN, A. et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 1, p. 76–90, 1 jul. 2019b.
- ANDRADE, T. C. P. C. DE et al. Hidradenitis suppurativa: epidemiological study of cases diagnosed at a dermatological reference center in the city of Bauru, in the Brazilian southeast State of São Paulo, between 2005 and 2015. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 92, n. 2, p. 196–199, 2017.
- ARDON, C. B. et al. Biofilm production and antibiotic susceptibility of Staphylococcus epidermidis strains from Hidradenitis Suppurativa lesions. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 1, p. 170–177, 1 jan. 2019.
- ARMYRA, K. et al. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. **International journal of dermatology**, v. 56, n. 3, p. 346–350, mar. 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. ABESO - Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf> Acesso em: 28 mar. 2022
- BARROSO, W. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardilologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.
- BECHARA, F. G. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction with Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. **JAMA Surgery**, v. 156, n. 11, p. 1001–1009, 2021.
- BENZECRY, V. et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: A prospective bacteriological study and review of the literature. **Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia**, v. 155, n. 4, p. 459–463, 2020.

- BETTOLI, V. et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. **British journal of dermatology**, v. 174, n. 1, p. 195–197, jan. 2016.
- BETTOLI, V. et al. Hidradenitis suppurativa epidemiology: from the first Italian registry in 2009 to the most recent epidemiology updates – Italian Registry Hidradenitis Suppurativa project 2. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. S6, p. 4–6, 1 out. 2019.
- BIANCHI, L. et al. Sex-related differences of clinical features in hidradenitis suppurativa: analysis of an Italian-based cohort. **Clinical and experimental dermatology**, v. 44, n. 5, p. e177–e180, jul. 2019.
- BOER, J.; JEMEC, G. B. Mechanical forces and Hidradenitis Suppurativa. **Experimental Dermatology**, v. 30, n. 2, p. 212–215, 1 fev. 2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Como está o percentual do uso de tabaco no Brasil?**, 20 set. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quer-o-parar-de-fumar/noticias/2021/como-esta-o-percentual-do-uso-de-tabaco-no-brasil>. Acesso em: 25 mar. 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Epidemiological Report - Tuberculosis 2021. Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03. Acesso em: 25 mar. 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leprosy Epidemiological Record 2021 Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde, jan. 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim-hanseniose-25-01.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hidradenite supurativa**, 2020. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_hidradenite_supurativa.pdf. Acesso em: 25 mar. 2022.
- BYRD, A. S. et al. Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa. **Science Translational Medicine**, v. 11, n. 508, 2019.
- CALAO, M. et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, 1 jul. 2018.
- CANOUI-POITRINE, F. et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 61, n. 1, p. 51–57, jul. 2009.
- CANOUI-POITRINE, F. et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent class analysis of a cross-sectional study. **Journal of Investigative Dermatology**, v.

133, n. 6, p. 1506–1511, 2013.

CAZZANIGA, S. et al. Characterization of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: A Multidimensional Latent Class Analysis of the National Italian Registry IRHIS. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 5, p. 1236- 1242.e1, 1 maio 2021.

CHERNYSHOV, P. V et al. Quality of life in hidradenitis suppurativa: An update. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 11, 1 jun. 2021.

CLARK, A. K. et al. Hormonal therapies for hidradenitis suppurativa: Review. **Dermatology online journal**, v. 23, n. 10, p. 1, 2017.

CLARKE, A.; MURRAY, A.; SAMPSON, J. **Harper's Practical Genetic Counselling**. 8th. ed. London: CRC Press, 2019.

COLLIER, E. K. et al. Characterizing perimenstrual flares of hidradenitis suppurativa. **International journal of women's dermatology**, v. 6, n. 5, p. 372–376, dez. 2020.

CORTEZ CARDOSO PENHA, R. et al. The deregulation of NOTCH pathway, inflammatory cytokines, and keratinization genes in two Dowling–Degos disease patients with hidradenitis suppurativa. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 182, n. 11, p. 2662–2665, 1 nov. 2020.

DA-SILVA, J. L. E.; FINOTTI, L. F. T. Armadilhas extracelulares dos neutrófilos: descrição e envolvimento em processos autoimunes. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v. 3, n. 1, p. 18–24, 2019.

DAUDEN, E. et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 1, p. 129–144, 1 jan. 2018.

DEL DUCA, E. et al. Cytokine pathways and investigational target therapies in hidradenitis suppurativa. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 1–23, 2 nov. 2020.

DENG, P. H.; WANG, C. J.; ARMSTRONG, A. W. An association between hidradenitis suppurativa and HIV. **British journal of dermatology**, v. 182, n. 2, p. 490–491, fev. 2020.

FIMMEL, S.; ZOUBOULIS, C. C. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). **Dermato-Endocrinology**, v. 2, n. 1, p. 9–16, 2010.

FINLAY, A. Y.; KHAN, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 210–216, 1994.

FITZSIMMONS, J. S.; FITZSIMMONS, E. M.; GILBERT, G. Familial hidradenitis suppurativa: Evidence in favour of single gene transmission. **Journal of Medical Genetics**, v. 21, n. 4, p. 281–285, 1984.

- FLETCHER, J. M. et al. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. **Clinical and experimental immunology**, v. 201, n. 2, p. 121–134, ago. 2020.
- FREW, J. W.; HAWKES, J. E.; KRUEGER, J. G. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 10, 2019.
- FRINGS, V. G. et al. Assessing the psychological burden of patients with hidradenitis suppurativa. **European Journal of Dermatology**, v. 29, n. 3, p. 294–301, 1 maio 2019.
- GALLAGHER, C. G. et al. Could isotretinoin flare hidradenitis suppurativa? A case series. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 44, n. 7, p. 777–780, 2019.
- GARCOVICH, S. et al. Novel nicastrin mutation in hidradenitis suppurativa–Dowling–Degos disease clinical phenotype: more than just clinical overlap? **British journal of dermatology**, v. 183, n. 4, p. 758–759, 1 out. 2020.
- GARCOVICH, S. et al. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. **Clinics in Dermatology**, v. 39, n. 2, p. 240–247, 1 mar. 2021.
- GARG, A. et al. Evaluating patients’ unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 2, p. 366–376, 2020.
- GARG, A. et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. **Journal of the American Academy of Dermatology**, p. 1–11, 2021.
- GASPARIC, J.; THEUT RIIS, P.; JEMEC, G. B. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 11, p. 1809–1816, 1 nov. 2017.
- GRATTON, R. et al. Pleiotropic role of notch signaling in human skin diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 12, p. 1–29, 2 jun. 2020.
- HAPPLE, R. Korean gender differences in hidradenitis suppurativa: nature or nurture? Editor. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, n. 7, p. e254–e256, 2019.
- HONGBO, Y. et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? **Journal of Investigative Dermatology**, v. 125, n. 4, p. 659–664, 2005.
- HOTZ, C. et al. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 9, p. 1768–1780, 2016.
- IANHEZ, M.; SCHMITT, J. V; MIOT, H. A. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 5, p. 618–620, 1 maio

2018.

INGRAM, J. R. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. **Dermatologic Clinics**, v. 34, n. 1, p. 23–28, 2016.

INGRAM, J. R. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. **British Journal of Dermatology**, v. 180, n. 5, p. 1009–1017, 2019.

INGRAM, J. R. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. **British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 6, p. 990–998, 1 dez. 2020.

JFRI, A. et al. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. **JAMA Dermatology**, v. 157, n. 8, p. 924–931, 2021.

JFRI, A. H. et al. Hidradenitis Suppurativa: Comprehensive Review of Predisposing Genetic Mutations and Changes. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 23, n. 5, p. 519–527, 1 set. 2019.

KABASHIMA, K. et al. The immunological anatomy of the skin. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 1, p. 19–30, 1 jan. 2019.

KIDACKI, M. et al. ‘Invasive proliferative gelatinous mass’ of hidradenitis suppurativa contains distinct inflammatory components. **British journal of dermatology**, v. 181, n. 1, p. 192–193, 1 jul. 2019.

KOKOLAKIS, G. et al. Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. **Dermatology**, v. 236, n. 5, p. 421–430, 1 set. 2020.

MAGALHÃES, R. F. et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa – Brazilian society of dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 2, p. 7–19, 1 mar. 2019.

MARTORELL, A. et al. Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 107, n. 2, p. 32–42, 2016.

MARTORELL, A. et al. Ultrasound Evaluation as a Complementary Test in Hidradenitis Suppurativa: Proposal of a Standardized Report. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 8, p. 1065–1073, 2017.

MARTORELL, A. et al. Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 34, n. 6, p. 1309–1318, jun. 2020.

MARZANO, A. V et al. Evidence for a ‘window of opportunity’ in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study*. **British Journal of Dermatology**, v. 184, n. 1, p. 133–140, 1 jan. 2021.

MATUSIAK, L. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. **British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 6, p. e171–e177, 1 dez. 2020.

- MATUSIAK, Ł. et al. Clinical characteristics of pruritus and pain in patients with hidradenitis suppurativa. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 98, n. 2, p. 191–194, 1 fev. 2018.
- MATUSIAK, Ł.; BIENIEK, A.; SZEPIETOWSKI, J. C. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 4, p. 706–708, 2010.
- MILLER, I. M.; MCANDREW, R. J.; HAMZAVI, I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. **Dermatologic Clinics**, v. 34, n. 1, p. 7–16, 2016.
- MOODLEY, J. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology: Preface. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 26, n. 4, p. 425, 2012.
- NAPOLITANO, M. et al. Hidradenitis suppurativa: From pathogenesis to diagnosis and treatment. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 10, p. 105–115, 19 abr. 2017.
- NARLA, S.; LYONS, A. B.; HAMZAVI, I. H. The most recent advances in understanding and managing hidradenitis suppurativa. **F1000 Research**, v. 9, p. 1–10, 2020.
- NEGUS, D.; AHN, C.; HUANG, W. An update on the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: implications for therapy. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 14, n. 4, p. 275–283, 3 abr. 2018.
- NGUYEN, T. et al. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 1, p. 50–61, 1 jan. 2021.
- NIKOLAKIS, G.; KYRGIDIS, A.; ZOUBOULIS, C. C. Is There a Role for Antiandrogen Therapy for Hidradenitis Suppurativa? A Systematic Review of Published Data. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 20, n. 4, p. 503–513, 1 ago. 2019.
- NOMURA, Y. et al. A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa. **Journal of Dermatological Science**, v. 74, n. 2, p. 180–182, 2014.
- ORENSTEIN, L. A. V et al. Medical and Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of International Treatment Guidelines and Implementation in General Dermatology Practice. **Dermatology**, v. 236, n. 5, p. 393–412, 1 set. 2020.
- OVADJA, Z. et al. Inter- and intrarater reliability of Hurley staging for hidradenitis suppurativa. **British Journal of Dermatology**, v. 181, n. 2, p. 344–349, 2019.
- POLI, F.; REVUZ, J. [Acne flare on isotretinoin: A pointer to diagnosis of hidradenitis suppurativa]. **Annales de dermatologie et de venerologie**, v. 146, n. 1, p. 4–8, jan. 2019.
- PRENS, E.; DECKERS, I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 5, p. S8–S11, 1 nov. 2015.
- SABAT, R. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa.

PloS one, v. 7, n. 2, p. e31810, 2012.

SABAT, R. et al. Hidradenitis suppurativa. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

SAMPOGNA, F. et al. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Social science & medicine** (1982), v. 41, n. 10, p. 1403–1409, nov. 1995.

SAMPOGNA, F. et al. Pain as defining feature of health status and prominent therapeutic target in patients with hidradenitis suppurativa. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 16, 2 ago. 2021.

SARTORIUS, K. et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. **British Journal of Dermatology**, v. 161, n. 4, p. 831–839, out. 2009.

SAUNTE, D. et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. **British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 6, p. 1546–1549, 1 dez. 2015.

SCALA, E. et al. Review hidradenitis suppurativa: Where we are and where we are going. **Cells**, v. 10, n. 8, 1 ago. 2021.

SCHNEIDER-BURRUS, S. et al. Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients. **Frontiers in Medicine**, v. 8, n. 676241, p. 1–9, 27 abr. 2021.

SCHRADER, A. M. R. et al. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 3, p. 460–467, set. 2014.

SENTHILNATHAN, A. et al. Even mild hidradenitis suppurativa impairs quality of life. **British Journal of Dermatology**, v. 181, n. 4, p. 838–839, 1 out. 2019.

SHAH, A.; ALHUSAYEN, R.; AMINI-NIK, S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. **Inflammation Research**, v. 66, n. 11, p. 931–945, 1 nov. 2017.

SHLYANKEVICH, J. et al. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 6, p. 1144–1150, 1 dez. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/08/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-20201.pdf> Acesso em: 28 mar. 2022

THEUT RIIS, P. et al. Full exome sequencing of 11 families with Hidradenitis suppurativa. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 5, p. 1203–1211, 1 maio 2021.

- THORLACIUS, L. et al. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 1, p. 52–57, 1 jan. 2018.
- UZUNCAKMAK, T. K.; AKDENIZ, N.; KARADAG, A. S. Cutaneous manifestations of obesity and themetabolic syndrome. **Clinics in dermatology**, v. 36, n. 1, p. 81–88, 2018.
- VAN DER ZEE, H. H.; JEMEC, G. B. E. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 5, p. S23–S26, 1 nov. 2015.
- VAZQUEZ, B. G. et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: A population-based study of Olmsted County, Minnesota. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 1, p. 97–103, 2013.
- VEKIC, D. A.; CAINS, G. D. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 2. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. 261–266, 1 nov. 2018.
- VINDING, G. R. et al. The prevalence of inverse recurrent suppuration: A population-based study of possible hidradenitis suppurativa. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 4, p. 884–889, 2014.
- VON DER WERTH, J. M.; WILLIAMS, H. C.; RAEBURN, J. A. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. **British Journal of Dermatology**, v. 142, n. 5, p. 947–953, 2000.
- VOSSSEN, A. R. J. V.; VAN DER ZEE, H. H.; PRENS, E. P. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2965, 2018.
- VOSSSEN, A. R. J. V et al. A novel nicastrin mutation in a three-generation Dutch family with hidradenitis suppurativa: a search for functional significance. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 34, n. 10, p. 2353–2361, out. 2020.
- WOLK, K.; JOIN-LAMBERT, O.; SABAT, R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. **British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 6, p. 999–1010, 1 dez. 2020.
- WORTSMAN, X. et al. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 12, p. 1835–1842, 2013.
- YANG, J. H. et al. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. **Journal of Dermatology**, v. 45, n. 12, p. 1389–1395, 2018.
- ZOUBOULIS, C. C. et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 4, p. 619–644, 2015a.
- ZOUBOULIS, C. C. et al. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. **Dermatology**, v. 231, n. 2, p.

184–190, 20 ago. 2015b.

ZOUBOULIS, C. C. et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. **British Journal of Dermatology**, v. 177, n. 5, p. 1401–1409, 1 nov. 2017.

ZOUBOULIS, C. C. The socioeconomic burden of hidradenitis suppurativa/acne inversa. **British Journal of Dermatology**, v. 181, n. 1, p. 7–8, 1 jul. 2019.

ZOUBOULIS, C. C. et al. What causes hidradenitis suppurativa?—15 years after. **Experimental Dermatology**, v. 29, n. 12, p. 1154–1170, 1 dez. 2020.

ZOUBOULIS, C. C. et al. Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. **Experimental Dermatology**, v. 30, n. S1, p. 8–17, 1 jun. 2021.

ANEXO A - INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI)

Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?

Sim (3 pontos)
 Não, mas me causou (MUITO) problema no trabalho ou na escola (2 pontos)
 Não, mas me causou (POUCO) problema no trabalho ou na escola (1 ponto)
 Não me causou (NENHUM) problema no trabalho ou na escola ou não se aplica (Zero)

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

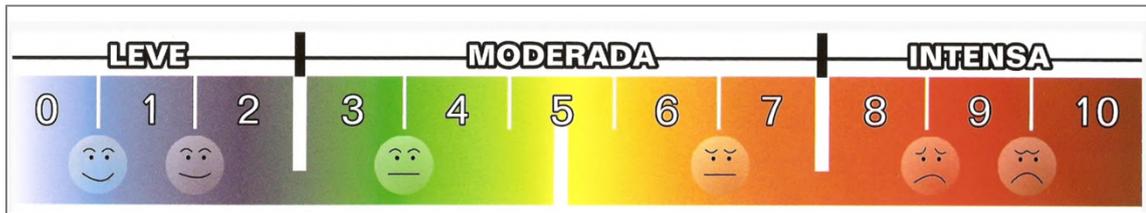
10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo?

MUITÍSSIMO (3 pontos) MUITO (2 pontos) POUCO (1 ponto) Nada ou não se aplica (Zero)

Total de pontos: _____

Fonte: adaptado de: Finlay e Khan, (1994, p212)

**ANEXO B - INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA DOR - ESCALA VISUAL
ANALÓGICA (VAS)**



Fonte: disponível em: <https://www.joinville.sc.gov.br/wp-content/uploads/2017/05/Exame-Escala-Visual-Analógica-EVA.pdf>. Acesso em 10 jul. 2019

ANEXO C - POSTER APRESENTADO NA 11th CONFERENCE OF THE EUROPEAN HIDRADENITIS SUPPURATIVA FOUNDATION - 2022



A novel NCSTN mutation is associated with Dowling Degos Disease and Hidradenitis Suppurativa in a 4-generation Brazilian family

Ana Sofia Lima Estevão de Oliveira¹, Roberta Cardoso de Siqueira¹, Cécile Naït-Meddour², Paola Maura Tricarico³, Stéphane Jamain², Sergio Crovella⁴, Lucas Brandão^{5,1}, and Michele Boniotto²

¹ Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil; ² Univ Paris Est Créteil, INSERM, IMRB, Translational Neuropsychiatry, 94010 Créteil, France; ³ Department of Advanced Diagnostics, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Friuli Venezia Giulia, Italy; ⁴ Biological Sciences Program, Department of Biological and Environmental Sciences, College of Arts and Sciences, University of Qatar, P.O. Box 2713, Doha, Qatar; ⁵ Department of Pathology, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

Summary Dowling-Degos Disease (DDD) is a rare autosomal dominant genodermatosis characterized by slowly acquired progressive reticulated pigmented lesions in flexural skin areas, often associated with Hidradenitis Suppurativa (HS). So far, only mutations in the gene encoding for the presenilin enhancer (*PSENEN*) have been associated with co-occurrence of DDD and HS, whilst the role of nicastrin (*NCSTN*) in DDD is still debated.

Methods We have identified a four-generation family with seven members affected by HS and DDD. The HS+DDD patients have a severe HS phenotype characterized by inflammatory nodules, pyogenic granuloma, fistulas, and single and double comedones occurring in different areas of the body, and a DDD phenotype characterized by reticulated pigmentations in the ampits and inguinal region as well as crateriform / cribriform scars on the back, nasal dorsum and lip philtrum.

Results Whole exome sequencing (WES) in two affected and one unaffected family individuals identified a novel nonsense mutation of the *NCSTN* gene, c.T131A:p.L44X. Segregation of this mutation in all affected family members was confirmed by Sanger sequencing. To study the role of this mutation, we isolated outer root sheath (ORS) cells from hair follicles of the patients and performed real-time PCR (qPCR) and Western Blot analyses to assess the quantity of *NCSTN* mRNA and protein. We showed that the premature stop codon leads to nonsense mediated mRNA decay causing *NCSTN* haploinsufficiency in the affected individuals.

Conclusion Our findings suggest that *NCSTN* haploinsufficiency could be associated with DDD and HS in some patients and the co-occurrence should be carefully investigated in *NCSTN* mutated HS patients.

Family pedigree

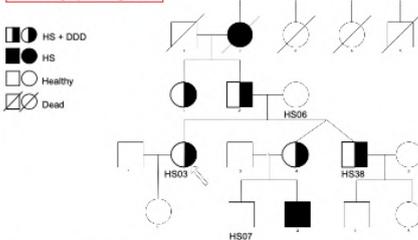


Fig 1 HS+DDD family's pedigree. Patient HS07 hasn't developed HS although he carries the nonsense *NCSTN* mutation. Even so, he has lower levels of *NCSTN* mRNA, observed by qPCR (Fig 3). HS07 has yet to reach puberty, period commonly associated to disease's outbreak, so his case must be followed carefully.

Biopsy confirming DDD

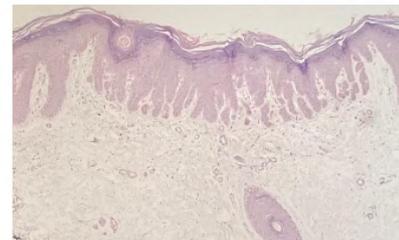


Fig 2 Microscopic findings from inguinal DDD lesions, H&E stain. The image shows epidermis with thin elongated, branching rete ridges, resulting in an "antler-like" configuration, and filiform acanthosis with epidermal hyperpigmentation. These features indicate DDD.

NCSTN gene expression

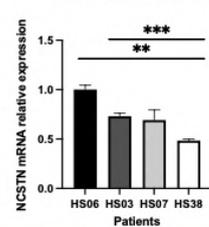
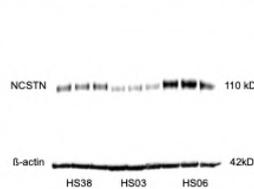


Fig 3 *NCSTN* mRNA levels were evaluated by qPCR. *NCSTN* expression were compared between a family member control, and 3 family members carrying the stop codon mutation. qPCR results demonstrate that stop codon mutation leads to *NCSTN* nonsense mediated mRNA decay.

NCSTN expression



Protein expression

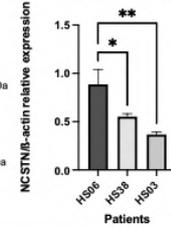


Fig 4 *NCSTN* protein levels were analyzed by western blot. The protein expression was compared between the family control and two family members carrying the mutation. The results demonstrate a *NCSTN* haploinsufficiency in the family relatives affected by HS.

Conclusions

- Levels of *NCSTN* protein and mRNA are diminished in patients carrying the mutation
- Premature stop codon leads to *NCSTN* nonsense mediated mRNA decay
- *NCSTN* may be considered a new gene associated to DDD

References

Peter DCV et al (2020). Indian Dermatol Online J. 12(1):147-149.
 Zhou P et al (2021). J Dermatol Sci. 103(2):73-81.
 Cortez Cardoso Penha et (2020). Am J Med Genet A.182(11):2662-2665.

Acknowledgement

